UEBER EINE STEREOSELEKTIVE CHEMISCHE SYNTHESE VON [^{14}C] -d- BISABOLOL BEITRAG ZUR BIOSYNTHESE DER TRICHOTHECANE

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Waltraut M. J. Knöll

aus Wien/Oesterreich

Stuttgart 1970

UEBER EINE STEREOSELEKTIVE CHEMISCHE SYNTHESE VON [^{14}C] -d- BISABOLOL BEITRAG ZUR BIOSYNTHESE DER TRICHOTHECANE

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Waltraut M. J. Knöll

aus Wien/Oesterreich

Stuttgart 1970

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der

Herren Professoren Dr. Ch. Tamm
Dr. C.A. Grob

Basel, den 10. Februar 1970

Prof. Dr. S. Fallab
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in den Laboratorien des chemischen Instituts für organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Ch. Tamm ausgeführt.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Tamm möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank für seine stete Hilfsbereitschaft und das sympathische Arbeitsverhältnis aussprechen.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

A. THEORETISCHER TEIL

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

	Seite
1. Verrucarine und Roridine	1
2. Vertreter der Trichothecanreihe	1
3. Biosynthese der Trichothecane	2
4. Natürlich vorkommende Bisabolan-Sesquiterpene	11
5. Problemstellung	12

II. VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON γ-BISABOLEN

1. Theoretische Möglichkeiten	13
2. Versuche zur Umsetzung von 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on nach Wittig-Schöllkopf	14

III. SYNTHESE VON α-BISABOLOL

1. Theoretische Möglichkeiten	22
2. Reinigung und Ozonisierung von trans-β-Terpineol	25
3. Umsetzung von Isopren und Methylvinylketon nach Diels-Alder	26
4. Racemisches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen	28
5. Racemisches α-Bisabolol aus 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen und 6-Methyl-5-hepten-2-on	32
6. Stereoselektive Synthese von α-Bisabolol	34
7. Versuche zur Synthese von α-Bisabolol-pyrophosphat	48
IV. SYNTHESE VON [^{14}C]-α-BISABOLOL	48

V. BIOSYNTHESEVERSUCHE MIT [^{14}C]-α-BISABOLOL

1. Fütterungsversuche	55

Seite

2. Diskussion der Resultate 59
3. Bemerkungen zum vorgeschlagenen Mechanismus der Biosynthese der Trichothecane 59

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. ALLGEMEINES 66

II. VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON γ-BISABOLEN

1. Dimethylcyclopropylcarbinol (64) 69
2. 5-Jod-2-methyl-2-penten (75) 70
3. 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) 70
4. 5-Chlor-2-methyl-2-penten (76) und 2,5-Dichlor-2-methyl-pentan (77) 71
5. 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) 72
6. 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67) 74
7. 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68) 74
8. Äthyltriphenylphosphoniumjodid (78) 75
9. 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) und 4-Methyl-cyclohexanon (73) 76

III. SYNTHESE VON α-BISABOLOL

1. Reinigung und Ozonisierung von trans-β-Terpineol
1.1. trans-β-Terpineol (80) 79
1.2. trans-1-Methyl-4-acetyl-cyclohexan-1-ol (81) 80
2. Umsetzung von Isopren und Methylvinylketon nach Diels-Alder
2.1. Isomerengemisch von 4-Methyl- und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und (84) 81
2.2. Abbau des Isomerengemisches 4-Methyl- und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und (84) 82

Seite

3. Racemisches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen

3.1. (+)-(4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)-3-penten-2-ol (87 R) 83

3.2. (-)-(4'S)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)3-penten-2-ol (87 S) 85

3.3. 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) 85

4. Racemisches α-Bisabolol aus 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen und 6-Methyl-5-hepten-2-on

4.1. 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97) 87

4.2. 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat (99) 89

4.3. 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen (100) 90

4.4. 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) 91

4.5. Racemisches α-Bisabolol (46) 92

5. Stereoselektive Synthese von α-Bisabolol

5.1. (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) 93

5.2. (-)-(4S)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 S) 94

5.3. (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) 94

5.4. (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S) 96

5.5. cis- und trans-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan (104) und (105) 97

5.6. (+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) 98

5.7. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) 100

5.8. Bisabolentrichydrochlorid (Isomerengemisch) (39) 101

IV. SYNTHESE VON [^{14}C]-α-BISABOLOL

1. [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat (110) 102

2. [^{14}C]-Methyljodid (111) 105

3. [^{14}C]-Dimethylcyclopropylcarbinol (64) 106

4. 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) 108

5. [^{14}C]-α-Bisabolol

5.1. Isomerengemisch 1,8-[^{14}C]-4'-Methyl- und 1,8-[^{14}C]-3'-Methyl-α-Bisabolol (46) 109

5.2. 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) 110

5.3. 1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) 111

Seite

V. BIOSYNTHESEVERSUCHE MIT [^{14}C]-α-BISABOLOL

1. Kulturansätze von Myrothecium roridum Stamm S 1135 112
2. Aufnahme der Bildungskurve 112
3. Schwach aktiver Vorversuch mit α-Bisabolol-Isomerengemisch als Tracer 112
4. Hauptversuch mit 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) als Tracer 113
5. Hauptversuch mit 1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) als Tracer 114

C. ZUSAMMENFASSUNG 117

D. LITERATURVERZEICHNIS 119

E. CURRICULUM VITAE 125

A. THEORETISCHER TEIL

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1. Verrucarine und Roridine

Aus den Kulturen einer Reihe von Stämmen von Myrothecium verrucaria und Myrothecium roridum (Fungi imperfecti) sind von Tamm et al. sechzehn einheitliche, kristallisierte Substanzen isoliert worden, welche Verrucarine und Roridine genannt wurden [1] [2]. Die Hauptmetaboliten besitzen antifungische und hohe cytostatische Aktivitäten, zeichnen sich aber auch durch grosse Toxizität aus [3].

Auf Grund ihrer Struktur können acht dieser Metaboliten zu einer chemischen Gruppe zusammengefasst werden, und zwar Verrucarin A (1) [4], Verrucarin B (2) [5], Verrucarin J (3) [6], 2'-Dehydroverrucarin A (4) [2], Roridin A (5) [7], Roridin D (6) [8], Roridin E (7) [9] und Roridin H (8) [10].

Es handelt sich hiebei um makrocyclische Ester des zweiwertigen Sesquiterpen-Alkohols Verrucarol (10) [11]. Verrucarin A, B, J und 2'-Dehydroverrucarin A sind makrocyclische Triester, Roridin A, D, E und H makrocyclische Diester (vgl. Formelschema 1).

Auch Roridin C (= Trichodermol) (9) [11] als 15-Desoxy-Verrucarol ist zu dieser Gruppe zu zählen.

2. Vertreter der Trichothecanreihe

Im letzten Jahrzehnt wurde eine Reihe weiterer Antibiotika entdeckt, die Ester von Sesquiterpenalkoholen sind, welche mit Verrucarol und Roridin C (= Trichodermol) strukturell sehr nahe verwandt sind.

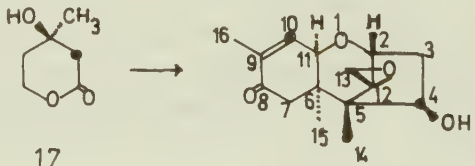
Es sind dies Scirpentriol (11) [12], 12,13-Epoxy-trichothec-9-en-3α,4β,8α,15-tetrol (12) [13], Trichothecolon (13) [14], Scirpentetrolon (= Nivalenol) (14) [15] und Crotocol (15) [16].

Alle erwähnten Stoffe besitzen das gleiche tricyclische Grundgerüst. Sie weisen alle identische Ringverknüpfungen auf. Die einzelnen Verbindungen unterscheiden sich voneinander lediglich in den funktionellen Gruppen.

Auf Vorschlag von Godtfredsen, Grove u. Tamm [17] wurde für das Grundskelett (16) der Name Trichothecan eingeführt (vgl. Formelschema 2).

3. Biosynthese der Trichothecane

Die ersten Versuche auf dem Gebiet der Biosynthese der Trichothecane stammen von Fishman et al. [18], sowie Jones u. Lowe [19], welche [2-^{14}C]-Mevalolacton (17) an Kulturen des Pilzes Trichothecium roseum Link verfütterten und das isolierte Trichothecolon (13) (Einbau 0,5 %) abbauten.

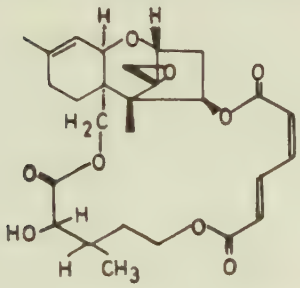


17 13

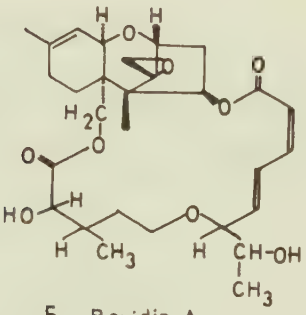
Obwohl der Abbau für jede Markierung zwei Möglichkeiten offenlässt, nämlich C-4 oder C-12, C-10 oder C-7, C-14 oder C-5, entschieden sich die Autoren auf Grund eines vorgeschlagenen Biogeneseweges für die Radioaktivitätsverteilung C-4, C-10 und C-14.

Versuche von Kočor u. Siewinski [20], welche den Einbau von [2-^{14}C]-Mevalolacton (17) in Verrucarol (10) untersuchten, bewiesen dann eindeutig die Markierungen an C-4 und C-14.

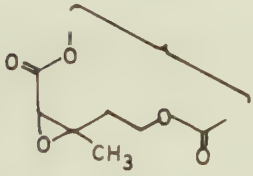
Formelschema 1: Strukturformeln der Verrucarine und Roridine



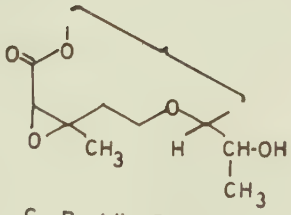
1 Verrucarin A



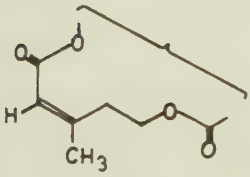
5 Roridin A



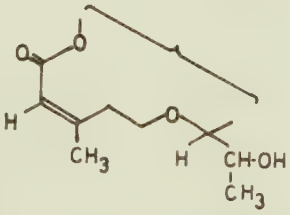
2 Verrucarin B



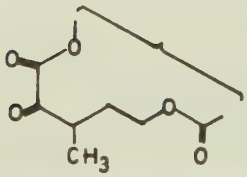
6 Roridin D



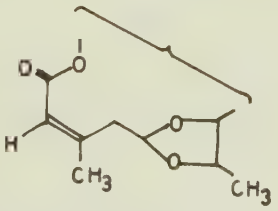
3 Verrucarin J



7 Roridin E

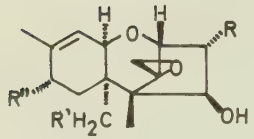


4 2'- Dehydroverrucarin A

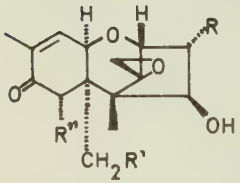


8 Roridin H

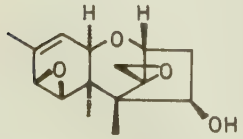
Formelschema 2: Strukturformeln der Trichothecane



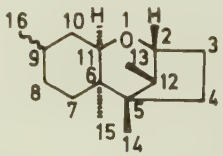
R	R'	R''		
H	H	H	9	Roridin C (= Trichodermol)
H	OH	H	10	Verrucarol
OH	OH	H	11	Scirpentriol
OH	OH	OH	12	12,13-Epoxy-Trichothec-9-en-3α,4β,8α,15-tetrol



R	R'	R''		
H	H	H	13	Trichothecolon
OH	OH	OH	14	Scirpentetrolon (Nivalenol)



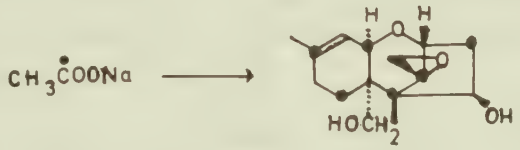
15 Crotocol



16 Trichothecan

Dawkins [12 d] stellte einen Einbau von 1 % [2-^{14}C]-Mevalolacton (17) in Scirpentriol (11) fest.

In den Versuchen von Jones u. Lowe [19] wurde 0,2 % [1-^{14}C]-Na-Acetat (18) in Trichothecolon (13) incorporiert, und in denjenigen von Kočor u. Siewinski [20] [1-^{14}C]-Na-Acetat (18) in Verrucarol (10).



18 10

Die Markierungen C-5 und C-9 des Verrucarols (10) wurden durch Kuhn-Roth-Abbau bewiesen.

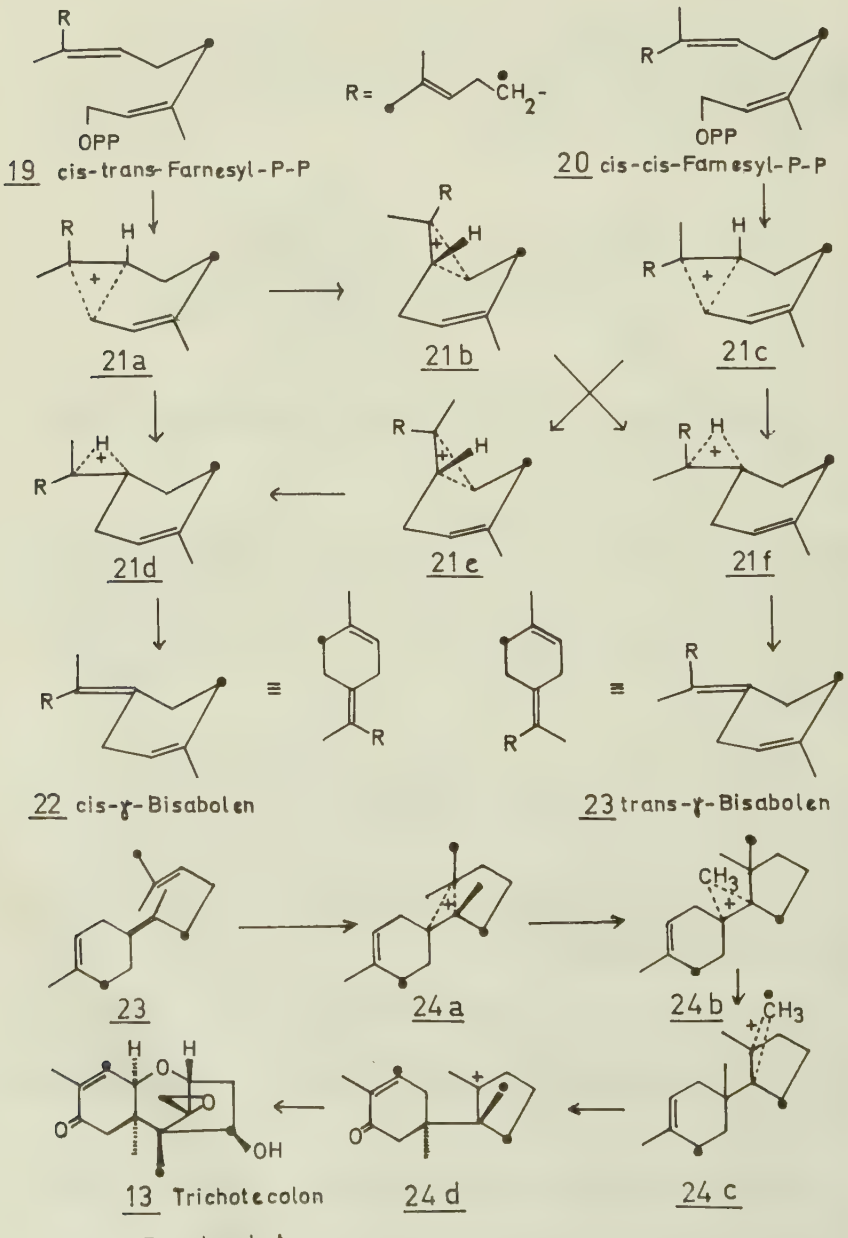
Auf Grund dieser Ergebnisse postulierten Ruzicka [21 a] einerseits und Godtfredsen u. Vangedal [21 b] andererseits einen Mechanismus der Biogenese der Trichothecane, der ausgehend von cis-trans-Farnesylpyrophosphat (19) bzw. cis-cis-Farnesylpyrophosphat (20) den Weg über ein Isomeres des γ-Bisabolens vorsieht.

Durch stereospezifische, über überbrückte Kationen verlaufende Umsetzungen gelangt Ruzicka [21 a] von cis-trans-Farnesylpyrophosphat (19) zu cis-γ-Bisabolen (22) (Nomenklatur vgl. [45]) und von cis-cis-Farnesylpyrophosphat (20) zu dem an der semicyclischen Doppelbindung isomeren trans-γ-Bisabolen (23) (vgl. Formelschema 3).

Ruzicka lässt hiebei die Möglichkeit einer Umlagerung über die Zwischenzustände (21 b) bzw. (21 e) offen, sodass auch aus cis-trans-Farnesylpyrophosphat (19) trans-γ-Bisabolen (23) entstehen könnte und umgekehrt.

Die nach einem Non-stop-Mechanismus verlaufende Reaktion

Formelschema 3: Hypothetischer Mechanismus der Biogenese der Trichothecane



wird beim letzten Schritt unterbrochen, indem die beiden Bisabolylkationen (21 d) und (21 f) durch Abstossung eines Protons zu den beiden isomeren γ-Bisabolenen stabilisiert werden.

Godtfredsen u. Vangedal [21 b] formulierten dann den weiteren Syntheseweg, der ausgehend von trans-γ-Bisabolen (23) nach Anlagerung eines Protons an die Doppelbindung des Restes R wieder stereospezifisch über überbrückte Kationen (24 a - d) nach dem Non-stop-Prinzip zum Grundgerüst der Trichothecane führt. Hiebei werden allerdings zwei 1,2-Methylverschiebungen notwendig.

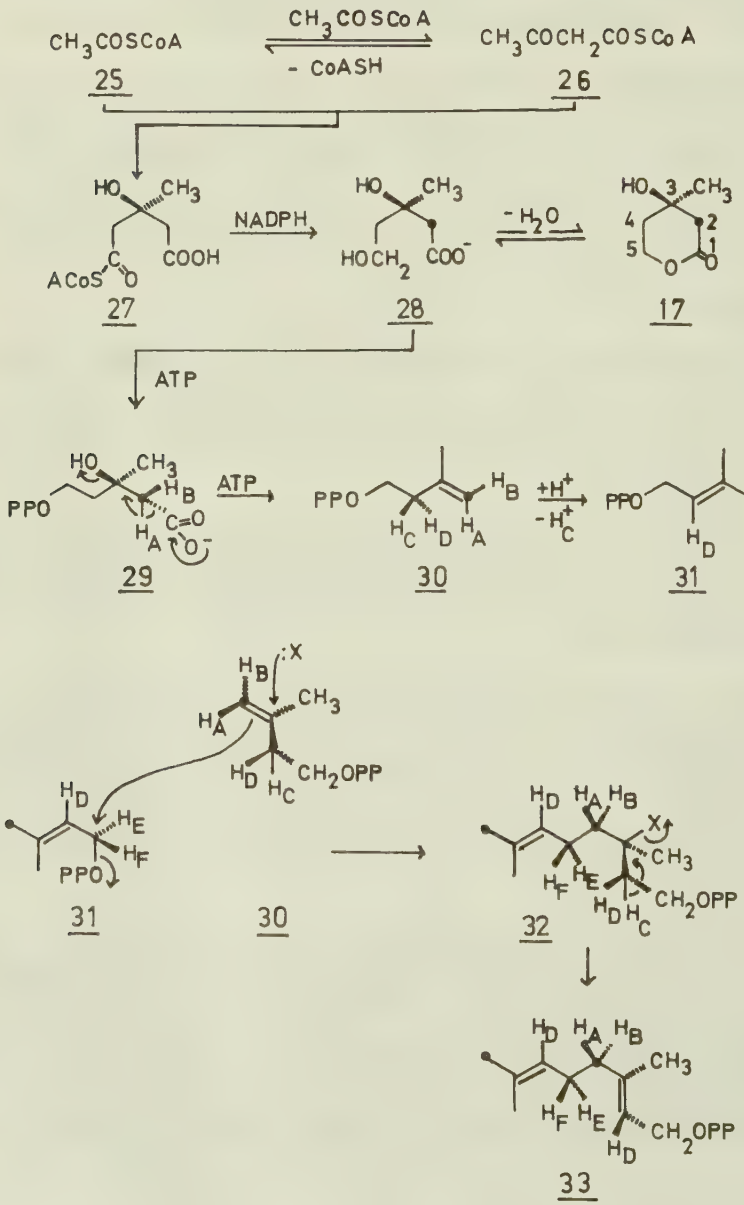
Anschliessende Oxidationen und eine Umlagerung der Doppelbindung von C-8 nach C-10 ergibt Trichothecolon (13) und verwandte Verbindungen (Erweiterung der zeichnerischen Darstellung siehe Kapitel A.V.3).

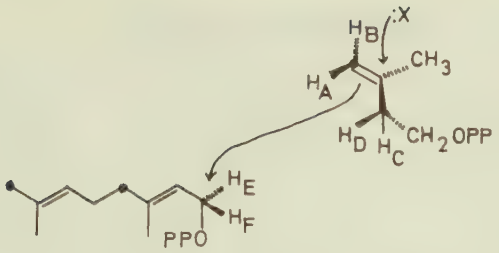
Die Biosynthese des trans-trans-Farnesylpyrophosphats (35), das ein wichtiger Baustein der Steroide im tierischen und pflanzlichen Organismus ist, ist in den vergangenen Jahren eingehend untersucht worden.

So ist für die Bildung des trans-trans-Farnesylpyrophosphats (35) aus Acetyl-coenzym A (25) der Weg über (R)-Mevalonsäure (28), 3-Isopentenylpyrophosphat (30), γ,γ-Dimethylallylpyrophosphat (31), Geranylpyrophosphat (33) gut begründet. Ebenso ist die Stereochemie dieses Reaktionsweges aufgeklärt (vgl. Formelschema 4) [22].

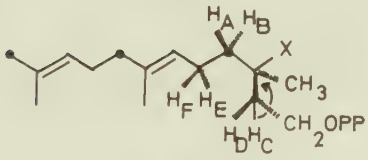
Im Jahre 1967 stellten Hanson u. Achilladelis [23] in Incorporation eines Gemisches von 80 % [1-^{14}C]-trans-trans-Farnesylpyrophosphat (35) und 20 % [1-^{14}C]-cis-trans-Farnesylpyrophosphat (19) in Trichothecolon (13) (Einbau 1,5 %) fest. Die Autoren wiesen dabei ausdrücklich darauf hin, dass nicht festgestellt werden kann, welche der beiden Isomeren eingebaut wurde.

Formelschema 4: Biogenese des trans-trans-Farnesol

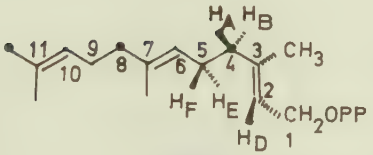




33 30



34



35

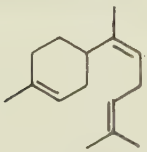
X = elektronenliefernde Gruppe (ev. Enzym)
eingezeichnete Markierungen für 2-[^{14}C]-Mevalonat als Precursor

Zusammenfassung der Stereochemie:
Die absolute Konfiguration an C-2 und C-5 des Mevalonats bleibt erhalten:

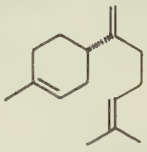
	H_A	H_B	H_E	H_F
Mevalonat	(2R)	(2S)	(5S)	(5R)
Farnesyl-PP	(4R) (8R)	(4S) (8S)	(5S) (9S)	(5R) (9R)

H_C (4S) des Mevalonats wird eliminiert während H_D (4R) erhalten bleibt.

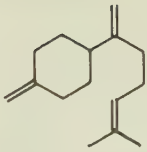
Formelschema 5: Bisabolan-Sesquiterpene



36 α-Bisabolen

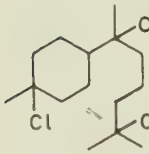


37 (-)-β-Bisabolen



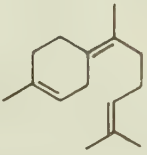
38 Isobisabolen

HCl



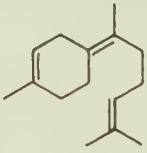
39 Bisabolentri-hydrochlorid

bas. Al_2O_3 / od. AcOH-NaOAc

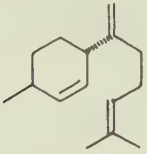


22 cis-γ-Bisabolen

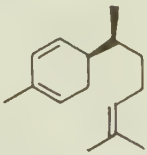
+



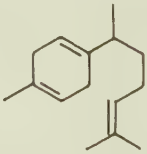
23 trans-γ-Bisabolen



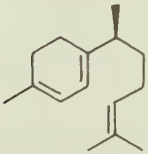
40 (-)-β_2-Bisabolen



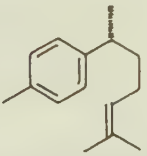
41 (-)-Zingiberen



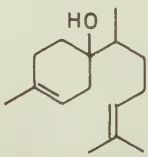
42 β-Curcumen



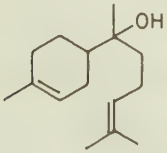
43 (+)-γ-Curcumen



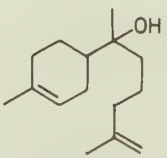
44 (-)-ar-Curcumen



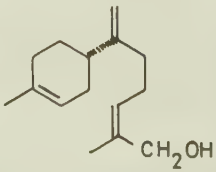
45 β-Bisabolol



46 α-Bisabolol Isopropylidenform



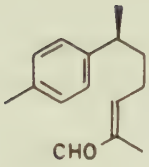
47 α-Bisabolol Isopropenyl-form



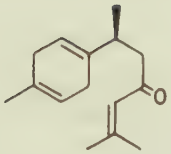
48 (S)-(-)-Lanceol

HCl

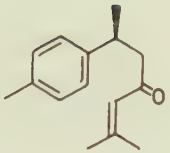
39



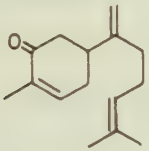
49 Nuciferal



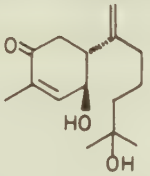
50 (+)-Turmeron



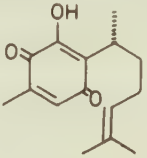
51 (+)-ar-Turmeron



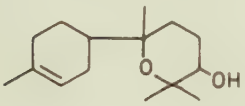
52 Cryptomerion



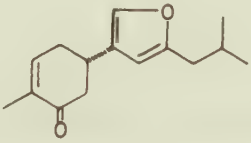
53 Cryptomeron



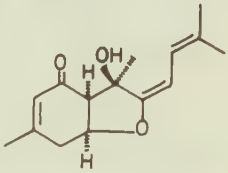
54 Perezon



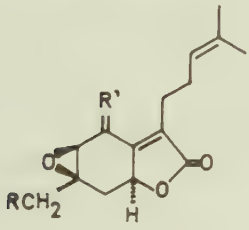
55 Bisabololoxid A



56 Bilobanon



57 Bisabol-angelon



		R	R'
58	Panaculid A	H	α-H, β-OH
59	Panaculid B	OH	α-H, β-OH
60	Panaculid C	OH	Keton

4. Natürlich vorkommende Bisabolan-Sesquiterpene

Eine ganze Reihe von Sesquiterpenen, die dasselbe Grundgerüst wie Bisabolen aufweisen, sind bekannt. Es handelt sich hiebei ausschliesslich um Produkte höherer Pflanzen.

Kohlenwasserstoffe, die sich untereinander nur durch Isomerie an den drei Doppelbindungen unterscheiden, bieten vielfältige Variationsmöglichkeiten.

β-Bisabolen (37) [24], das aus den verschiedensten Pflanzen isoliert werden konnte, ist wohl der am weitestverbreitete Vertreter dieser Gruppe. Seltener wurden α-Bisabolen (36), Isobisabolen (38) [25], β_2-Bisabolen (40) [26], Zingiberen (41) [27], β-Curcumen (42) [28] und γ-Curcumen (43) [29] nachgewiesen.

ar-Curcumen (44) [29], das einen aromatischen Ring besitzt, ist relativ häufig isoliert worden.

Die Isopropylidenform von α-Bisabolol (46) [30], meist nur Bisabolol genannt, ist der häufigste Vertreter der Bisabolanalkohole. Die Isopropenylform (47) wurde nur als Gemisch mit der Isopropylidenform (46) nachgewiesen (wenn wir in Zukunft von α-Bisabolol sprechen, dann meinen wir die Isopropylidenform). Als weitere Bisabolanalkohole sind noch β-Bisabolol (45) [31] und Lanceol (48) [32] [24] [61] zu nennen, wobei letzteres ziemlich häufig vorkommt.

Vier Bisabolanaldehyde und Ketone sind bekannt, und zwar Turmeron (50) [33 a] und Cryptomerion (52) [34], sowie ar-Turmeron (51) [33 b] und Nuciferal (49) [35], welche wieder einen aromatischen Ring aufweisen.

Ausserdem sind noch Bisabolane mit höheren Oxidationsstufen gefunden worden, wie Cryptomeron (53) [36], Perezon (54) [37] [27], Bisabololoxid A (55) [38], Bilobanon (56) [39], Bisabolangelon (57) [40] und Pannaculid A, B und C (58), (59),

(60) [41] (vgl. Formelschema 5).

Eine häufige Nachweisreaktion für α-Bisabolen (36), β-Bisabolen (37), Isobisabolen (38) und die beiden Doppelbindungsisomeren des α-Bisabolol (46) (47) ist die Umsetzung mit HCl zum kristallinen Bisabolentrihydrochlorid (39). Aus diesem erhält man durch HCl-Abspaltung mit basischem Al_2O_3 oder Na-Acetat in Eisessig ein Gemisch von cis-γ-Bisabolen (22) und trans-γ-Bisabolen (23), sowie etwas β-Bisabolen (37) [42].

Das Vorkommen von γ-Bisabolen in Pflanzenextrakten wurde nur von drei Autoren erwähnt.

Hochmannova et al. [43] und Harrison u. Nakano [44] wiesen γ-Bisabolen in Gemischen mit Hilfe der IR-Spektroskopie bzw. Gaschromatographie nach, wobei jedoch eine Verwechslung mit α-Bisabolen nicht ausgeschlossen werden darf.

Minyard et al. [45] hingegen isolierten cis-γ-Bisabolen (22) aus Baumwollknospen und bewiesen die Struktur eindeutig.

Es ist bemerkenswert, dass β-Bisabolol (45) - dessen Dehydratisierungsprodukte β-Curcumen (42), γ-Curcumen (43) oder γ-Bisabolen (22) und (23) sein können - bisher nur einmal isoliert werden konnte, und zwar ebenfalls aus den genannten Baumwollknospen [31].

5. Problemstellung

Die für die vorliegende Dissertation gestellte Aufgabe bestand darin, den hypothetischen Mechanismus der Biosynthese der Sesquiterpene vom Trichothecan-Typ experimentell zu überprüfen. Sie zerfällt in zwei Teile, einen rein synthetischen und einen biosynthetischen:

1) Synthesen: a) Es sollte γ-Bisabolen und/oder α-Bisabolol synthetisiert werden, letzteres wenn möglich stereoselektiv.

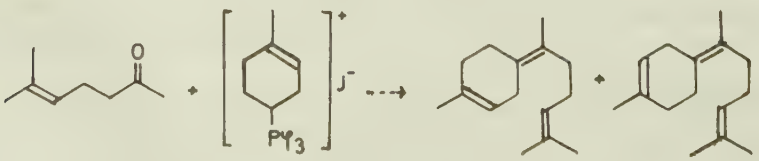
b) Die Synthese sollte mit radioaktivem [^{14}C]-markiertem Edukt ausgeführt werden.

2) Biosynthese: [^{14}C]-γ-Bisabolen und/oder [^{14}C]-α-Bisabolol sollte Kulturen des Pilzes Myrothecium verrucaria verabreicht werden und der Einbau in Verrucarol festgestellt werden.

II. VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON γ-BISABOLEN

1. Theoretische Möglichkeiten

Ruzicka u. Capato [46] stellten γ-Bisabolen nach der bereits erwähnten Methode durch Umsetzung von α-Bisabolol mit HCl und anschliessender HCl-Abspaltung her. Nachdem alle bis zu Beginn dieser Arbeit veröffentlichten Synthesen für α-Bisabolol sich entweder als zu aufwendig erwiesen, oder zu Isomerengemischen führten (vgl. Kap. A.III 2-4) wurde versucht, γ-Bisabolen direkt mit Hilfe einer Wittig-Schöllkopf-Reaktion herzustellen, indem die Umsetzung von 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) mit 2-(6-Methyl-5- hepten-)-triphenylphosphoniumjodid (69) bzw. -bromid (70) oder von 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) mit (4-Methyl-3-cyclohexen-1-yl-)-triphenylphosphoniumjodid (62) in Aussicht genommen wurde.



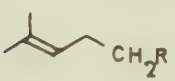
61 62 22 23

2. Versuche zur Umsetzung von 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on nach Wittig-Schöllkopf

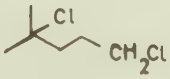
Zum Reaktionsweg vgl. Formelschema 6.

Dimethylcyclopropylcarbinol (64) wurde durch Umsetzung von Cyclopropylmethylketon (63) mit Methylmagnesiumjodid in abs. Äther nach Julia et al. [47] hergestellt. Allerdings wurde bei Umsetzung äquivalenter Mengen Methylmagnesiumjodid und Cyclopropylmethylketon stets ungefähr 5 - 10 % Ausgangsmaterial im Reaktionsprodukt gaschromatographisch nachgewiesen. Nur durch mehrmalige Destillation konnte der Alkohol bis zu einer Reinheit von 95 - 98 % gewonnen werden. Die Ausbeuten betrugen zwischen 80 und 90 %.

Bei Verwendung eines 40-proz. Ueberschusses an Methylmagnesiumjodid und nach 4-stündigem Erhitzen unter Rückfluss konnte nur noch 39 % Dimethylcyclopropylcarbinol (64), sowie 10,1 % 5-Jod-2-methyl-2-penten (75) [48] isoliert werden (NMR -Spektrum s. Tabelle 1) [1].



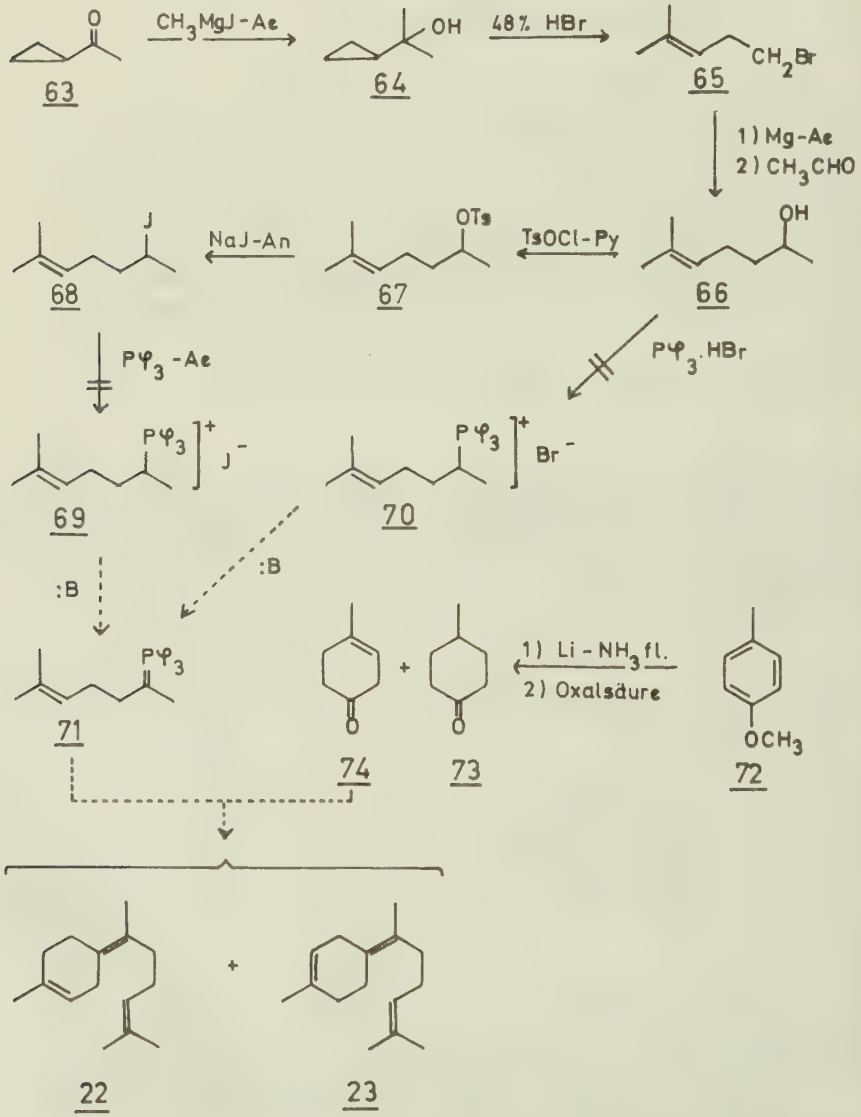
75 R = J
76 R = Cl



77

1) Ich danke den Herren R. Bühlmann, B. Güntert und E. Saladin, 3. Kurs, für die Herstellung von Cyclopropylmethylketon und Dimethylcyclopropylcarbinol.

Formelschema 6: Wittig-Schöllkopf-Reaktion mit 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on



Substanz	LM	C-1-CH_3 2)	C-6-CH_3 2)	C-3-CH 3)	C-4-CH_2 3)	C-5-CH_2
R = Cl (76)	CCl_4	1,64 ppm d,0,5 Hz	1,72 ppm d, 1Hz	5,15 ppm t, 7 Hz	2,44 ppm d, 7 Hz t, 7 Hz	3,42 ppm t, 7 Hz d, 1 Hz
R = Br (65)	$CDCl_3$	1,66 ppm d, 1 Hz	1,74 ppm d, 1 Hz	5,17 ppm t, 7 Hz	2,58 ppm d, 7 Hz t, 7 Hz	3,37 ppm t, 7 Hz d, 1 Hz
R = J (75)	CCl_4	1,63 ppm d, 0,5Hz	1,70 ppm d, 1 Hz	5,08 ppm t, 7 Hz	2,55 ppm d, 7 Hz t, 7 Hz	3,07 ppm t, 7 Hz d, 1 Hz

Es bedeuten:
s = Singulett
d = Dublett
t = Triplett
q = Quadruplett
LM = Lösungsmittel

		C-1-CH_3 2)	C-8-CH_3 2)	C-3-CH 3)	C-4-CH_2 3)	C-5-CH_2 3)	C-6-CH 3)	C-7-CH_3	OH
R'= OH (66) 4)	$CDCl_3$	1,65 ppm d, 1 Hz	1,70 ppm d, 1 Hz	5,18 ppm t, 7 Hz	2,10 ppm d, 7 Hz t, 7 Hz	1,43 ppm t, 7 Hz t, 6 Hz 5)	3,82 ppm t, 6 Hz q, 6 Hz	1,18 ppm d, 6 Hz	1,50 ppm s
R'= OTs (67) 4)6)	$CDCl_3$	1,53 ppm d, 1 Hz	1,65 ppm d, 1 Hz	4,93 ppm t, 7 Hz	1,3 - 2,2 ppm 5)	1,3 - 2,2 ppm 5)	4,62 ppm t, 6 Hz q, 6 Hz 5)	1,27 ppm d, 6 Hz	
R'= J (68)	$CDCl_3$	ca.1,67 ppm 5)	ca.1,71 ppm 5)	5,11 ppm t, 7 Hz	1,45 - 2,4 ppm 5)	1,45 - 2,4 ppm 5)	4,12 ppm t, 6 Hz q, 7 Hz	1,94 ppm d, 7 Hz	
R'=Keton (61)	$CDCl_3$	1,63 ppm d, 1 Hz	1,70 ppm d, 1 Hz	5,08 ppm t, 7 Hz	2,1 - 2,7 ppm 5)	2,1 - 2,7 ppm 5)	--	2,13 ppm s	

Fussnoten zu Tabelle 1:

2) Bezüglich Zuordnung von C-1 und C-6 bzw. C-1 und C-8 vgl. [49].

3) Weitere Aufspaltungen sichtbar (Fern-Kopplungen).

4) Aus Vergleichsgründen stimmt die Numerierung nicht mit der sonst angewendeten Nomenklatur überein.

5) Ueberlagerung mit anderen Signalen

6) Zusätzliche Signale bei 7,32 ppm (J = 8,5 Hz) und 7,81 ppm (J = 8,5 Hz) Zentren eines AA'BB'-Systems (p-disubstituierter Aromat) und 2,43 ppm (s, Tosyl-CH_3).

Auch für die Synthese von 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) wurde nach Julia et al. [47] vorgegangen, die Dimethylcyclopropylcarbinol (64) 10 Min. mit 48-proz. HBr bei 10 - 15° schüttelten. Wir stellten jedoch bei dieser Temp. erst nach 25 Min. Schütteln vollständige Umsetzung fest. Julia et al. [47] hatten aus dem Reaktionsgemisch noch 2,5-Dibrom-2-methylpentan isoliert, dessen Bildung wir nicht bestätigen konnten. Destillation des Reaktionsgemisches bei 61°/55 Torr ergab das Monobromid 65 in 98-proz. Reinheit (laut Gaschromatogramm). Die Ausbeuten bewegten sich zwischen 68,2 % und 78,7 % d. Th. Das Bromid zersetzt sich beim Stehen und bei Belichtung und kann nur bei -20° einige Zeit aufbewahrt werden (NMR.-Spektrum s. Tabelle 1).

Für Versuche, die weiter unten beschrieben werden (vgl. Kap. A.III.6) wurde als Ausgangsmaterial 5-Chlor-2-methyl-2-penten (76) benötigt. In Uebereinstimmung mit den Arbeiten von Favorskaya u. Fridman [50] erhielten wir bei Umsetzung von Dimethylcyclopropylcarbinol (64) mit HCl-H_2O-(1:1) das gewünschte Chlorid 76. Destillation bei 133°/750 Torr gab laut Gaschromatogramm Material von 96-proz. Reinheit in einer Ausbeute von 72,1 % d. Th. (NMR.-Spektrum s. Tabelle 1).

Bei Umsetzung von Dimethylcyclopropylcarbinol (64) mit konz. HCl hingegen wurde ein Gemisch von 5-Chlor-2-methyl-2-penten (76) und 2,5-Dichlor-2-methyl-pentan (77) isoliert. Das Dichlorid wurde an einer Kieselgelsäule vom Monochlorid abgetrennt.

6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) wurde in reiner Form bisher nur durch Reduktion des entsprechenden Ketons hergestellt [51] [52]. Wir setzten die Grignard-Verbindung von 5-Brom-2-methyl-

-2-penten (65) mit Acetaldehyd um, und erhielten nach Destillation bei 65 - 66°/13 Torr 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) in einer Ausbeute von 86,5 % d. Th. (Reinheit nach Gaschromatogramm 87,2 %). Durch Reinigung an einer Kieselgelsäule konnte einheitliches Material vom Sdp. 169,4°/750 Torr gewonnen werden (NMR.-Spektrum s. Tabelle 1).

Die Herstellung von 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67) aus 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) durch Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in abs. Pyridin wurde von Rao [53] beschrieben, ohne dass er das Produkt genauer charakterisierte. Wir erhielten 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67) durch 3,5-stündige Reaktion bei Zimmertemperatur und anschliessender Reinigung an einer Kieselgelsäule in reiner Form in 80-proz. Ausbeute. Das Tosylat ist bei Zimmertemperatur zersetzlich und kann nur bei -20° längere Zeit aufbewahrt werden.

Das bisher unbekannte 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68) wurde durch Umsetzung von 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67) mit trokkenem NaJ in wasserfreiem Aceton bei Zimmertemperatur unter Lichtausschluss bereitet. Reinigung an einer Kieselgelsäule ergab 68 in 99-proz. Reinheit in einer Ausbeute von 87,3 % d.Th. 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68) besitzt einen sehr intensiven Geruch und ist ausserordentlich lichtempfindlich (NMR.-Spektrum vgl. Tabelle 1).

Alle Versuche 2-(6-Methyl-5-hepten-)- triphenylphosphoniumjodid (69) durch Umsetzung von 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68) mit Triphenylphosphin herzustellen, sei es nun mit abs. Benzol als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 75°, oder auch als Schmelze bei 125°, schlugen fehl.

Bei der Umsetzung von 68 mit Triphenylphosphin in abs. Äther im Bombenrohr während 16 Std. bei 130° wurden nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Essigester 89 % d.Th. reines Äthyltriphenylphosphoniumjodid (78) vom Smp. 170,5 - 171,5° gewonnen und nicht das erwartete 2-(6-Methyl-5-hepten-)-tri-

phenylphosphoniumjodid (69).

$$[CH_3CH_2PY_3]^+J^-$$

78

Offensichtlich wurde unter den gewählten Reaktionsbedingungen primär aus 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68) HJ abgespalten, welches mit Äther zu Äthyljodid reagierte. Äthyljodid und Triphenylphosphin setzten sich dann zu Äthyltriphenylphosphoniumjodid (78) um. NMR.- und IR.-Spektrum hievon stimmen mit den in der Literatur [54] angeführten Spektren überein.

Des weiteren wurde die Synthese von 2-(6-Methyl-5-hepten)-triphenylphosphoniumbromid (70) direkt aus 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) durch Umsetzung mit Triphenylphosphinhydrobromid [55] im Bombenrohr bei 170° während 17 Std. versucht. Das Reaktionsprodukt konnte nicht kristallisiert werden. Das NMR.-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte Signale der Aromaten bei 7,72 ppm und schwache nicht zuzuordnende Signale zwischen 0,5 bis 2,3 ppm. Das erwartete Signal für das Vinylproton bei 6,05 ppm war äusserst schwach und konnte mit dem Integral nicht erfasst werden.

Wurde das Reaktionsgemisch an einer Kieselgelsäule chromatographiert, so konnte eine Substanz in 60-proz. Ausbeute isoliert werden, bei der es sich nach dem NMR.- und IR.-Spektrum um einen hochmolekularen Kohlenwasserstoff handeln dürfte.

Der Fehlschlag der Umsetzung des Alkohols 66 und des Jodids 68 nach Wittig-Schöllkopf war nicht ganz unerwartet, indem in der Literatur nur drei Fälle beschrieben sind, in denen aus einem sekundären Halogenid ein nicht konjugiertes Phosphoniumsalz synthetisiert wurde, nämlich die Umsetzung von Isopropylbromid, Cyclopentyljodid und Cyclohexyljodid mit Triphenylphosphin im Bombenrohr [56].

Bei der Synthese von 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) aus p-Kresolmethyläther (72) nach den Angaben von Braude et al. [57] bei -77° [7], wurden nach dem Gaschromatogramm 58 % Edukt, 35 % 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) und 7 % 4-Methyl-cyclohexanon (73) (entstanden durch Reduktion von zwei Doppelbindungen) erhalten. Wurde die Reduktion hingegen bei -33° durchgeführt, so trat zwar nahezu vollständige Umsetzung ein, jedoch wurden auch hier immer 12 - 15 % 4-Methyl-cyclohexanon (73) als Nebenprodukt erhalten, ganz gleich ob das verwendete Ammoniak destilliert wurde oder nicht. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit führte zu keinem besseren Ergebnis.

Die Abtrennung des unerwünschten Nebenproduktes erwies sich als unmöglich. Durch wiederholte Destillation konnte der Gehalt an 4-Methyl-cyclohexanon (73) nur unter grossen Verlusten auf 5 % herabgesetzt werden. Präparative Gaschromatographie lieferte zwar gaschromatographisch einheitliches Material, jedoch waren die Verluste wegen der Flüchtigkeit der Substanzen so gross, dass diese Methode unrentabel wurde. Ausserdem konnte mit Hilfe von NMR.-, IR.- und UV.-Spektrum bewiesen werden, dass 15 % des β,γ-ungesättigten Ketons 74 sich unter den für die Gaschromatographie benötigten Bedingungen zum α,β-ungesättigten Keton 4-Methyl-2-cyclohexen-1-on umgelagert hatten. Die beiden letztgenannten Ketone besitzen im Gaschromatogramm gleiche Retentionszeiten. Säulenchromatographie erschien aussichtslos, da das Reaktionsgemisch im Dünnschichtchromatogramm nur einen Fleck zeigte. Selbst in der Dünnschichtchromatographie mit $AgNO_3$-imprägnierten Platten konnte keine Auftrennung festgestellt werden.

Hydrierung des Reaktionsgemisches mit Pd-C als Katalysator und anschliessende gaschromatographische Untersuchung (Vergleich

---

7) Es ist in der Lit. [57] nicht angegeben, ob die Reaktionstemperatur -33° (Sdp. des NH_3) oder -77° (Kühlung durch CO_2-Aceton) betrug.

der Retentionszeiten, sowie Mischung des Hydrierungsproduktes mit dem ursprünglichen Reaktionsprodukt) bewies, dass es sich bei dem im Gaschromatogramm festgestellten Nebenprodukt tatsächlich um 4-Methyl-cyclohexanon (73) handelte.

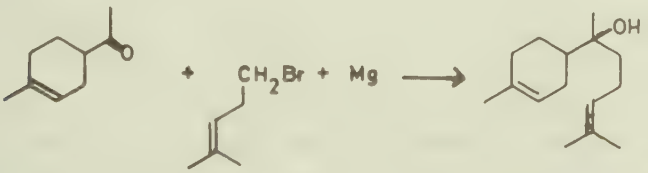
Als weiteres Nebenprodukt, das sich nicht abtrennen liess, wurde laut NMR.-Spektrum ungefähr 3 % α,β-ungesättigtes Keton 4-Methyl-2-cyclohexen-1-on festgestellt.

Der zweite Weg zur Herstellung von γ-Bisabolen durch Wittig-Schöllkopf-Reaktion (vgl. S. 13) schien wegen der Instabilität von 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen (100) (vgl. Kap. A. III. 5) von vornherein aussichtslos und wurde deshalb nicht versucht.

III. SYNTHESE VON α-BISABOLOL

1. Theoretische Möglichkeiten

Für α-Bisabolol (46) ist nur eine Synthese bekannt, und zwar setzten Ruzicka u. Liguori [58] die Grignard-Verbindung von 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) mit 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) um.

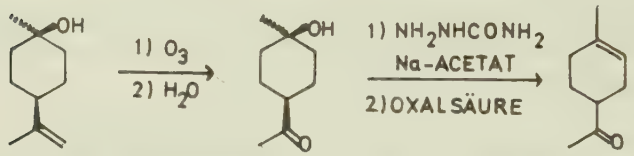


79 65 46 α-BISABOLOL

Für die Herstellung von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79), dem wichtigsten Zwischenprodukt in der Synthese von α-Bisabolol (46), sind verschiedene Methoden beschrieben, doch alle weisen Mängel auf.

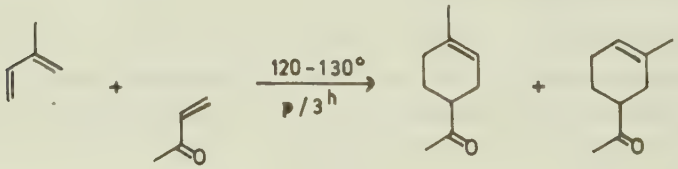
Ruzicka u. Liguori [58] bereiteten dieses Keton aus β-Terpineol (80) durch Ozonabbau und anschliessende Dehydratisierung. Diese Methode erwies sich wegen der Schwierigkeit,

reines β-Terpineol (80) aus dem käuflich erhältlichen Terpineol-Gemisch abzutrennen, als zu aufwendig und für die Synthese grösserer Mengen ungeeignet.



80 81 79

Alder u. Vogt [59] stellten 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) durch Umsetzung von Isopren (82) und Methylvinylketon (83) im Autoklaven bei 120 - 130° her.



82 83 79 84

Titov u. Kuznetsova [60] bewiesen jedoch durch Abbau, dass bei dieser Reaktion ein Gemisch von 70 % 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und 30 % 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (84) entstanden ist.

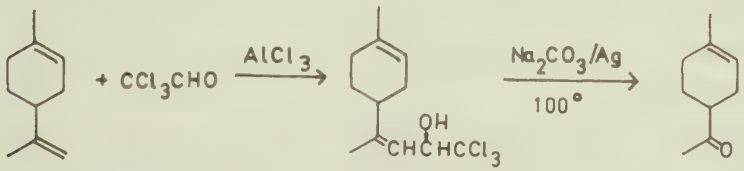
Manjarrez et al. [61] trennten die beiden Strukturisomeren durch fraktionierte Kristallisation des Semicarbazons und erhielten hiebei 94 % 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und 6 % 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (84). Da jedoch andere Autoren (vgl. [60] und [62]) bei der Reaktion im Autoklaven ohne Katalysator stets ein Gemisch von 70 % des 4-Methyl- und 30 % des 3-Methyl-Isomeren feststellten, ist es

zweifelhaft, ob von Manjarrez et al. [61] durch Kristallisation wirklich einheitliches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) isoliert worden ist. Auch der Schmelzpunkt des Semicarbazons (vgl. Tabelle 2, S. 27) weist auf ein Isomerengemisch hin.

Lutz u. Bailey [62] konnten den Anteil an 3-Methyl-1--acetyl-3-cyclohexen (84) im Reaktionsgemisch durch Kondensation in Benzol bei 25° mit $SnCl_4.5H_2O$ als Katalysator auf 7 % herabsetzen.

Arbuzov u. Dyatkin [63] liessen Isopren (82) und Chlormethylvinylketon unter Normaldruck miteinander reagieren und erhielten nach Reduktion mit Zn-Eisessig das gewünschte Keton. Nach neueren Untersuchungen über die Orientierung in der Diels-Alder-Reaktion [64] dürfte auch hier ein Isomerengemisch entstanden sein.

Cologne u. Perrot [65] setzten Limonen (85) mit Chloral (86) um und erhielten nach Hydrolyse des entstandenen Trichloralkohols 87 mit Base 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) in einer Ausbeute von 7,2 % (bezogen auf Limonen).



85 86 87 79

Diese Synthese führt zu einheitlichem 4-Methyl-1-acetyl--3-cyclohexen (79). Bei Verwendung von optisch aktivem Limonen ist jedoch unter den verwendeten Hydrolysebedingungen des Trichloralkohols 87 mit einer Racemisierung zu rechnen.

Vig et al. [66] stellten racemisches 4-Methyl-1-acetyl--3-cyclohexen (79) in eindeutiger Weise durch eine Dieckmann-

Kondensation von Äthyl-γ-Oxopimelat her. Die Synthese umfasst allerdings sechs Reaktionsstufen, ausserdem ist das Ausgangsmaterial hiefür nur schwer zugänglich.

Und schliesslich bereiteten Gutsche et al. [67] durch eine siebenstufige Synthese racemisches 4-Methyl-1-acetyl-3--cyclohexen (79) in schlechter Ausbeute.

Anfänglich versuchten wir die Verfahren von Ruzicka u. Liguori [58], Alder u. Vogt [59], sowie Cologne u. Perrot [65] nachzuarbeiten. Unbefriedigende Ergebnisse zwangen zur Suche nach einer besseren, wenn möglich stereoselektiven Synthese des Ketons 79. Diese Versuche sind in den folgenden Kapiteln beschrieben.

2. Reinigung und Ozonisierung von trans-β-Terpineol

Käufliches Terpineol enthält nach dem Gaschromatogramm 85 % α-Terpineol, 13 % β-Terpineol und 2 % einer Verbindung, die eventuell mit Terpinelol- (1) identisch sein könnte. Durch mehrmalige fraktionierte Destillation konnte der Gehalt an β-Terpineol auf 80 % erhöht werden. Kleine Mengen reines trans--β-Terpineol (80) (= p-Menth-8-en-1-ol) vom Smp. 26,5 - 28° konnte durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule gewonnen werden.

Das IR.-Spektrum wies die für trans-β-Terpineol typischen Banden bei 1150, 1100, 1000, 950, 930 und 909 cm^{-1} auf. Ebenso stimmte das NMR.-Spektrum mit den Literaturdaten überein [68].

Ruzicka u. Liguori [58] ozonisierten β-Terpineol (80) in Hexan als Lösungsmittel und zersetzten das Ozonid mit Wasser. Hexan als Lösungsmittel erwies sich nicht sehr geeignet. Erstens ist das gebildete Ozonid in diesem Lösungsmittel nicht löslich, und zweitens konnten auch bei Zersetzung mit Zn-Eisessig nur stark verunreinigte Produkte in geringer Ausbeute

(40 %) isoliert werden. Wurde Aceton als Lösungsmittel verwendet, so wurde bis zur erschöpfenden Ozonisierung ein grosser Ueberschuss an Ozon (3,75 Äquivalente) benötigt. Nach Zersetzung des Ozonids mit CrO_3-H_2SO_2 in Aceton [69] konnten in besserer Ausbeute ein allerdings stark verunreinigtes Produkt isoliert werden.

Die besten Ergebnisse wurden mit Methylenchlorid als Lösungsmittel erzielt. Zur erschöpfenden Ozonisierung wurden 2,5 Äquivalente Ozon benötigt. Nach Zersetzung des Ozonids mit Zn-Essigsäure konnten 92 % relativ reiner Rohextrakt isoliert werden. Die Reinigung an der Kieselgelsäule war jedoch verlustreich. Es liessen sich nur 25 % d. Th. des äusserst flüchtigen trans-1-Methyl-4-acetyl-cyclohexan-1-ol (81) gewinnen.

Wegen Substanzmangel und auch, weil sich die Methode zur Herstellung grösserer Mengen als äusserst umständlich erwies, wurden diese Versuche abgebrochen.

3. Umsetzung von Isopren und Methylvinylketon nach Diels-Alder

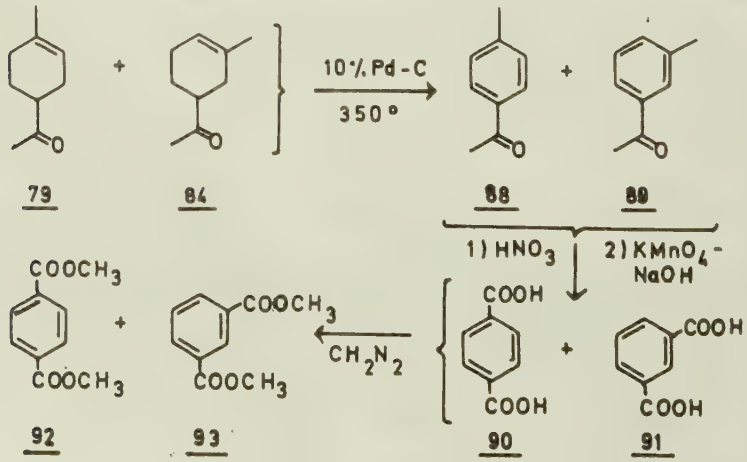
Die Reaktion von Isopren (82) mit Methylvinylketon (83) nach den Angaben von Alder u.Vogt [59] im Autoklaven lieferte 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) in einer Ausbeute von 79 % d. Th. Das Produkt war im Dünnschicht- und Gaschromatogramm einheitlich und wies alle Eigenschaften des später beschriebenen racemischen (vgl. Kap. A. III. 4), als auch des (+)-(1R)- bzw. des (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (vgl. Kap. A. III. 6) auf. Auch die Spektren stimmten vollkommen überein. Einzig die Schmelzpunkte der Derivate zeigten starke Abweichungen gegenüber den später gefundenen Daten. Allerdings findet man hier auch in der Literatur starke Differenzen, was Tabelle 2 veranschaulicht.

Tabelle 2: Schmelzpunkte der Derivate von 4-Methyl-1-acetyl--3-cyclohexen (79) aus verschiedenen Quellen

(79) hergestellt durch Diels-Alder-Reaktion			(79) hergestellt durch eindeutige Methoden		
Literatur	Semi-carb.	2,4-DNPH	Literatur	Semi-carb.	2,4-DNPH
eigene Arbeit	148 - 149°	115 - 118°	eigene Arbeit	159,0-161	145 - 146°
Alder u. Vogt [59]	149°		Cologne u. Perrot [65]	164°	
Manjarrez et al. [61]	147 - 149°		Vig et al. [66]	154°	
Arbuzov u. Dyatkin [63]	148,5-149,5°		Gutsche et al. [67]	156,5-157,5°	

Wie schon erwähnt, ist bei der Diels-Alder-Reaktion ein Gemisch der 4-Methyl- und 3-Methyl-Isomeren zu erwarten.

Das Verhältnis der beiden Stellungsisomeren wurde wie folgt in Anlehnung an die Angaben von Titov u. Kuznetsova [60] festgestellt:



Das Isomerengemisch 79 und 84 wurde durch Destillation über eine mit 10 % Pd-C gefüllte und auf 350 - 360° geheizte Kolonne zu p- bzw. m-Methylacetophenon (88) bzw. (89) dehydriert. Anschliessende Oxidation nach Koelsch [70] mit HNO_3 und $KMnO_4$-NaOH ergab ein Gemisch von Terephthalsäure (90) und Isophthalsäure (91), das mit Diazomethan in das entsprechende Gemisch der Dimethylester übergeführt wurde. Im Gaschromatogramm zeigten die beiden Dimethylester verschiedene Retentionszeiten. Es wurde ein Verhältnis von ungefähr 70 % Terephthalsäuredimethylester (92) zu 30 % Isophthalsäuredimethylester (93) gefunden, was sehr gut mit den Literaturdaten übereinstimmt.

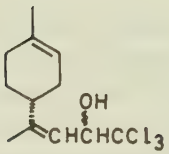
Das Gemisch von ca. 70 % 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und ca. 30 % 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (84) wurde für Vorversuche zur Synthese von α-Bisabolol (46) nach Ruzicka u. Liguori [58] verwendet.

Das so gewonnene α-Bisabolol-Isomerengemisch zeigte die gleichen chemischen und spektralen Eigenschaften wie die später synthetisierten Diastereoisomerenpaare des α-Bisabolol (vgl. Kap. A. III. 6).

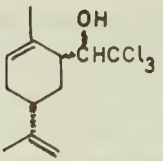
4. Racemisches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen

Nach der Methode von Cologne u. Perrot [65] wurden (+)-Limonen = (+)-(R)-1-Methyl-4-isopropenyl-1-cyclohexen (85 R) (zur abs. Konfiguration vgl. [71]) bzw. (-)-Limonen = (-)-(S)-1-Methyl-4-isopropenyl-1-cyclohexen (85 S) mit Chloral (86) in Gegenwart von $AlCl_3$ zu (+)-(4'R)- bzw. (-)-(4'S)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl)-3-penten-2-ol (87 R) bzw. (87 S) kondensiert. Cologne u. Perrot [65] verwendeten für die Synthese (±)-Limonen und erhielten den racemischen Trichloralkohol 87.

85 R
(+)-LIMONEN



87 R



94

Im Gegensatz zu den Arbeiten von Cologne u. Perrot [65] liess sich das gewonnene Produkt durch Destillation nicht genügend reinigen. Es wurde deshalb der Rohextrakt ohne Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Bei einem Versuch wurde das stark verunreinigte Destillat an einer Kieselgelsäule gereinigt. Es wurden so reiner Trichloralkohol 87 R und als Nebenprodukt der Trichloralkohol 94 isoliert. Die Produkte wurden auf Grund von IR.- und NMR.-Spektrum identifiziert.

Ein Isomeres von (+)- (4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl--3'-cyclohexen-1'-yl-)-3-penten-2-ol (87 R) (an der Doppelbindung des Pentenolrestes ist cis- und trans-Isomerie möglich), das einen Smp. von 125 - 126,5° besass, zeigte im IR.-Spektrum ($CHCl_3$) eine HO-Absorption bei 3580 und 3360 cm^{-1} (breit). Die Doppelbindungen absorbieren relativ stark bei 1660 cm^{-1}. Bei 890 cm^{-1} war keine Methylenabsorption feststellbar.

Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) erscheint die 4'-Methylgruppe des Cyclohexenringes bei 1,68 ppm als breites Singulett. Das dazugehörige Signal des 3'-Vinylprotons des Cyclohexenringes (ca. 5,47 ppm) wird vom Signal des 3-Vinylprotons der Seitenkette überdeckt, das bei 5,38ppm als doppeltes Dublett (J = 2 Hz und 8 Hz, wobei letztere Kopplung nicht sichtbar ist) auftritt. Die 5-Methylgruppe der Seitenkette gibt ein scharfes Dublett bei 1,77 ppm (J = 2 Hz), und die 2-CH-Gruppe der Seitenkette findet man bei 4,90 ppm als doppeltes Dublett (J = 5 Hz und 8 Hz), das bei D_2O-Zugabe in ein einfaches Dublett (J = 8 Hz)

aufgelöst wird. Schliesslich erscheint noch die HO-Gruppe der Seitenkette bei 2,63 ppm als Dublett (J = 5 Hz) und das C-1'-Proton des Cyclohexenringes als breites Multiplett bei ca. 2,80 ppm. Die drei Methylengruppen des Cyclohexenringes verursachen breite Signale zwischen 1,2 und 2,4 ppm.

Das bisher unbekannte 4'-Isopropenyl-1'-methyl-2'-(2,2,2-trichlor-äthan-1-ol-)-6'-cyclohexen (94) hingegen konnte nicht kristallisiert werden. Gaschromatogramm und NMR.-Spektrum lassen auf das Vorliegen von zwei Paaren von Diastereoisomeren schliessen.

Im IR.-Spektrum (Film) absorbiert die Doppelbindung der Isopropenylseitenkette bei 3080 cm^{-1} (schwach), 1645 cm^{-1} (mittel) und 890 cm^{-1} (mittel). Die trisubstituierte Ringdoppelbindung gibt eine weitere schwache Bande bei 3005 cm^{-1} und eine starke Bande bei 810 cm^{-1}. Die assoziierte HO-Gruppe zeigt breite Absorption bei 3460 cm^{-1} und die Cl_3C-Gruppe gibt eine starke Bande bei 780 cm^{-1}.

Im NMR.-Spektrum ($(CD_3)_2SO$) lassen sich folgende Signale zuordnen: die 1'-Methylgruppe des Cyclohexenringes gibt ein breites Singulett bei 1,64 ppm und das dazugehörige 6'-Vinylproton des Cyclohexenringes ein breites Signal bei 5,42 ppm. Die Isopropyliden-methylengruppe ist als breites Singulett bei 4,93 ppm zu finden. Die dazugehörige Methylgruppe liegt zwischen 1,0 und 3,0 ppm (vermutlich bei 2,00 ppm). Die HO-Gruppe der Trichloräthanol-Seitenkette gibt ein scharfes Dublett bei 6,57 ppm (J = 7 Hz), die dazugehörige CH-Gruppe gibt wegen der möglichen Diastereoisomeren zwei Signale bei 4,06 ppm und 4,09 ppm, die je als doppeltes Dublett (J = 9 Hz und 7 Hz) auftreten. Bei der D_2O-Zugabe werden diese Signale in je ein einfaches Dublett (J = 9 Hz) aufgelöst. Zwischen 1,0 und 3,0 ppm treten die restlichen 6 Protonen als breite, nicht zuzuordnende Signale in Erscheinung.

Die Rohprodukte aus der Kondensation von (+)- bzw. (-)-Limonen und Chloral wurden mit 1N NaOH bei 80° während zwei bis drei Stunden hydrolysiert, und das Hydrolyseprodukt nach Destillation bei 66 - 72°/7 Torr über eine 1 m lange Drehbandkolonne säulenchromatographisch gereinigt. Nochmalige Destillation im Kugelrohr gab 4,3 bis 4,6 % d.Th. (bezogen auf Chloral) nahezu einheitliches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79), das jedoch während der Hydrolyse zum Grossteil racemisiert hatte. Die optischen Drehwerte betrugen für die Präparate

aus (+)-Limonen: $[\alpha]_D^{25} = + 4,07°$ (Chloroform)

aus (-)-Limonen: $[\alpha]_D^{28} = - 3,86°$ (Chloroform)

Später gewonnenes optisch einheitliches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen zeigte folgende optische Drehwerte:

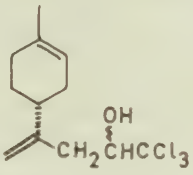
aus (+)-Limonen: $[\alpha]_D^{24} = + 123,5°$ (Chloroform)

aus (-)-Limonen: $[\alpha]_D^{22} = - 123,0°$ (Chloroform)

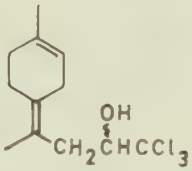
Bei basenkatalysierter Enolisierung eines unsymmetrischen Ketons erfolgt die Protonenabspaltung zwar überwiegend an dem weniger substituierten α-Kohlenstoffatom, im Falle von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) also an der Methylgruppe. Enolisierung in Richtung der Methylgruppe würde jedoch zu keiner Racemisierung führen. Enolisierung in Richtung des Cyclohexenringes darf allerdings, wenn auch in geringerem Ausmass, nicht ausgeschlossen werden. Da jedoch einerseits NaOH eine starke Base ist, andererseits Enolisierung temperaturabhängig ist (vgl. [72]), muss bei den gewählten Reaktionsbedingungen Racemisierung erwartet werden.

Ausserdem wurde als Edukt für die Synthese von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) ein Rohgemisch von Trichloralkoholen eingesetzt, von denen nur zwei, nämlich ein Isomeres des Trichloralkohols 87 R, sowie der Trichloralkohol 94 isoliert werden konnten.

4'-Isopropenyl-1'-methyl-2'-(2,2,2-trichlor-äthan-1-ol-)-6'-cyclohexen (94) scheint durch Umlagerung der ursprünglichen Doppelbindung des (+)-Limonen (85 R) während der Kondensation mit Chloral entstanden zu sein. Unter den nicht isolierten Isomeren von (+)-(4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)-3-penten-2-ol (87 R) befinden sich daher mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenfalls Doppelbindungsisomeren:



95



96

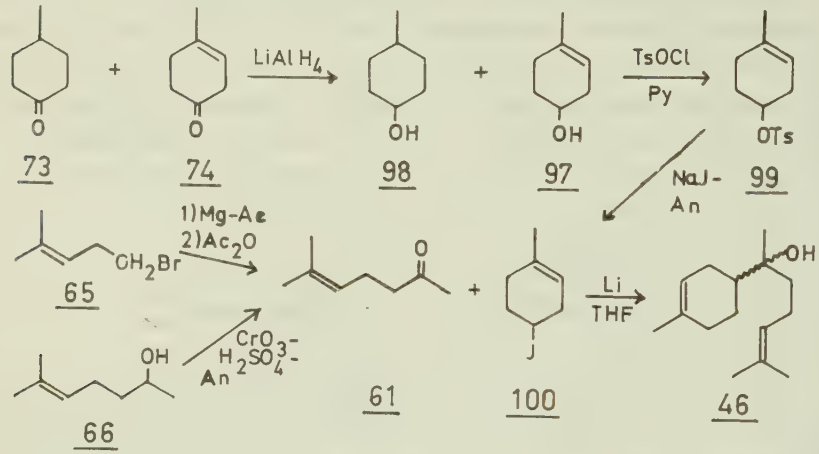
Bei der Hydrolyse von 96 würde von vornherein ein Racemat entstehen. Deshalb wurden diese Versuche nicht weiterverfolgt.

5. Racemisches α-Bisabolol aus 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen und 6-Methyl-5-hepten-2-on

Zum Reaktionsweg vgl. Formelschema 7

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung von 1-Jod-4-memethyl-3-cyclohexen (100) diente 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97), das durch Reduktion eines Gemisches von 88 % 4-Methyl--3-cyclohexen-1-on (74), 12 % 4-Methyl-cyclohexanon (73) und Spuren 4-Methyl-2-cyclohexen-1-on mit $LiAlH_4$ hergestellt wurde. Die beiden Alkohole liessen sich an einer mit $AgNO_3$ imprägnierten Kieselgelsäule voneinander trennen. Anschliessende Destillation lieferte 56,1 % d.Th. reines 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97) vom Sdp. 179 - 180°/750 Torr und 4,8 % d.Th. reines 4-Methyl-cyclohexanol (98) (vgl. auch [57]).

Formelschema 7: α-Bisabolol aus 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen und 6-Methyl-5-hepten-2-on



Tosylierung von 97 mit Tosylchlorid in Pyridin lieferte das bisher unbekannte 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat (99). Das nach Reinigung an einer Kieselgelsäule und Trocknung bei 25°/12 Torr unter Lichtausschluss erhaltene Tosylat ist äusserst empfindlich, vor allem gegen Belichtung.

Umsetzung des Tosylats 99 mit NaJ in Aceton unter Lichtausschluss lieferte das bisher ebenfalls unbekannte 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen (100) (Ausbeute 31,5 % d.Th.) Die Verbindung ist ebenfalls äusserst empfindlich und zersetzt sich zum Teil bereits wenige Minuten nach der säulenchromatographischen Reinigung. Aus diesem Grund stimmen auch die Analysenergebnisse nicht mit den berechneten Werten überein.

Versuche, das entsprechende Bromid herzustellen, schlugen fehl. Weder die Umsetzung von 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat (99) mit LiBr in Aceton, noch die Reaktion von 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97) mit PBr_3 verliefen eindeutig.

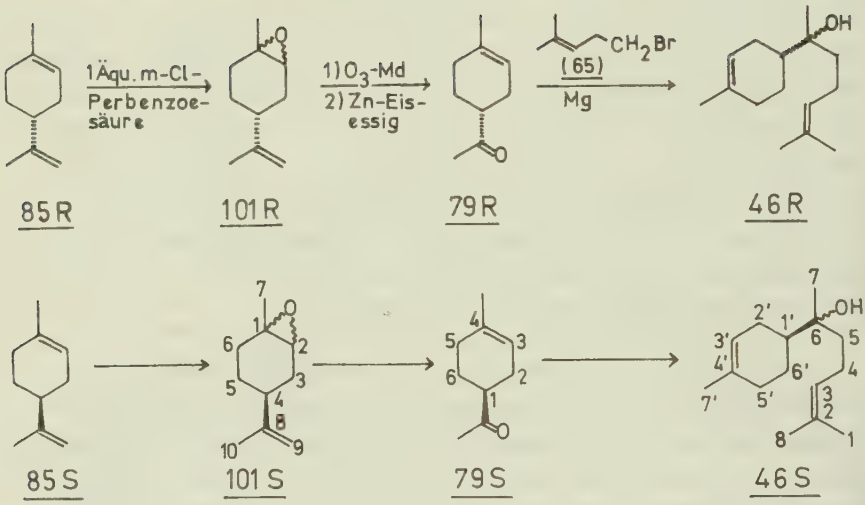
Die für die Synthese von α-Bisabolol benötigte zweite Komponente, 6-Methyl-5-hepten-2-on (61), wurde auf zwei Arten hergestellt, nämlich durch Oxidation von 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) mit CrO_3-H_2SO_4 in Aceton [69] und durch Umsetzung der Grignard-Verbindung von 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) mit Acetanhydrid nach Sarycheva et al. [73]. In beiden Fällen musste das Rohprodukt an einer Kieselgelsäule gereinigt werden, was sich wegen der Flüchtigkeit des Reaktionsproduktes als ziemlich verlustreich erwies. Die Ausbeuten betrugen zwischen 38,7 - 47,5 % d.Th. reines 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) vom Sdp. 170°/ 750 Torr (NMR.-Spektrum vgl. Tabelle 1).

Wurde nun 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen (100) mit Li in Tetrahydrofuran und 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) umgesetzt, so konnten aus dem Reaktionsgemisch 3 % α-Bisabolol (46) isoliert werden. Mit Mg in Äther bzw. Mg in Tetrahydrofuran wurde überhaupt keine Umsetzung festgestellt. Die Instabilität des eingesetzten Jodids scheint der Hauptgrund für den schlechten Verlauf dieser Reaktion zu sein.

Deshalb wurde auch diese Versuchsreihe abgebrochen.

6. Stereoselektive Synthese von α-Bisabolol

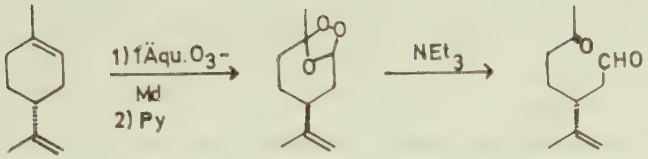
Die Synthese von (+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol = (+)-(1'R)-(6R,S)-2-Methyl-6-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)-2-hepten-6-ol (46 R) bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol = (-)-(1'S)-(6R,S)-2-Methyl-6-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)-2-hepten-6-ol (46 S) gelang durch die Umsetzung der Grignard-Verbindung von 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) mit (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) bzw. (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S) in Anlehnung an die Synthese von Ruzicka u. Liguori [58].



Die beiden optischen Isomeren von 4-Methyl-1-acetyl-3--cyclohexen (79 R) bzw. (79 S) wurden aus (+)- bzw. (-)-Limonen (85 R) bzw. (85 S) gewonnen.

Die trisubstituierte Cyclohexen-Doppelbindung des Limonen reagiert wegen des induktiven Effektes der Alkylsubstituenten schneller mit Ozon und Persäuren als die Methylendoppelbindung der Isopropenylgruppierung.

So trat bei Ozonisierung von Limonen in Gegenwart von Pyridin unter Verwendung eines Aequivalentes Ozon und anschliessender Spaltung des Ozonids mit Triäthylamin nahezu selektive Spaltung der Ringdoppelbindung ein, indem nur Spuren von 4-Methyl--1-acetyl-3-cyclohexen (79) im Reaktionsgemisch gefunden wurden.



85 R 102 103

Demnach erwies es sich als vorteilhaft, die Ringdoppelbindung vor der Ozonisierung durch Epoxydierung zu schützen. Ein Gemisch von cis- und trans-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) [8] wurde durch Reaktion von (+)-Limonen (85 R) mit m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform mit einer Ausbeute von 62,3 % d.Th. gewonnen (vgl. [74]).

Auf die gleiche Art wurde (-)-(4S)-1,2- Epoxy-p-menth-8-en (101 S) aus (-)-Limonen (85 S) mit einer Ausbeute von 66,3 % d.Th. hergestellt.

Wurde (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) in Methylenchlorid mit 1,1 bis 1,4 Aequivalenten Ozon behandelt, das gebildete Ozonid reduktiv mit Zn-Eisessig in Gegenwart von Na-Acetat und NaJ gespalten, und das Reaktionsgemisch hierauf 1,5 bis 2,5 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, so trat auch Reduktion des Epoxids ein. Nach sorgfältiger Reinigung an einer Kieselgelsäule und anschliessender Destillation konnten 35,7 % d.Th. reines (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) gewonnen werden.

(-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S) wurde ebenso mit einer Ausbeute von 54,1 % d.Th. synthetisiert.

Die Einstufenreduktion von Epoxiden mit Zn-Eisessig in Gegenwart von NaJ und Pufferung mit Na-Acetat verläuft nach

---

8) Zur Nomenklatur cis- bzw. trans- vgl. [74 b].

Cornforth et al. [75] eindeutig. Isomeren sind wegen der fixierten Lage des Epoxids im Cyclohexanring nicht zu erwarten. Es wird angenommen, dass bei dieser Reaktion nach Protonierung des Epoxids nucleophiler Angriff des Jodions erfolgt und dass das gebildete Jodhydrin reduziert wird, bevor es durch solvolytische Prozesse zerstört wird.

Theoretisch könnte das gebildete 4-Methyl-1-acetyl-3--cyclohexen unter den gewählten Reaktionsbedingungen enolisieren.

Wie schon erwähnt (Kap. A. III. 4), enolisiert dieses Keton hauptsächlich in Richtung der Methylgruppe, was jedoch keine Racemisierung zur Folge hat. Die Enolisierung in Richtung des Cyclohexenringes dürfte bei 25° in Gegenwart von Acetatpuffer unbedeutend sein.

Wir fanden bei verschiedenen Reduktionszeiten die in Tabelle 3 angegebenen optischen Drehwerte für 4-Methyl-1-acetyl--3-cyclohexen (79).

Tabelle 3: Optische Drehwerte für 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) in Abhängigkeit von der Reduktionszeit

Reduktionszeit	Ausgangsmaterial	Reinheit nach Gaschromatogr.	$[\alpha]_D$-Werte Fehler ± 0,4 %
1,5 Std.	(+)-Limonen	99,5 %	+ 123,5°
		99,5 %	+ 123,3°
2,0 Std.	(-)-Limonen	99,6 %	- 123,0°
		98,8 %	- 122,7°
2,0 Std.	(+)-Limonen	99,0 %	+ 122,3°
2,5 Std.	(+)-Limonen	99,6 %	+ 122,0°
		99,6 %	+ 121,2°

Die schwache Abnahme der gefundenen Drehwerte lässt auf Racemisierung von ca. 1,5 % pro Stunde Reduktionszeit schliessen. Bei einer Reduktionszeit von 2,5 Std. würde das eine Racemisierung von 3,7 % bedeuten.

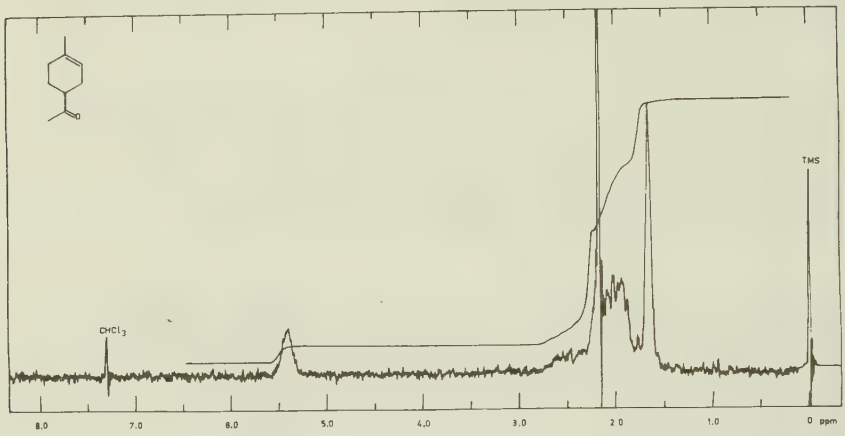
Andererseits fanden Emmons u. Hawthorne [76], die Phenylcyclohexylketon mit Brom in Gegenwart von Eisessig-Na-Acetat-Puffer umsetzten, keine Bromierung und demnach auch keine Enolisierung (allerdings verwendeten diese Autoren für ihre Untersuchungen einen grossen Ueberschuss an Keton).

Die Spektren der beiden isomeren 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexene (79 R) und (79 S) waren identisch und gleich wie diejenigen des racemischen 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexens (79) (vgl. Kap. A. III. 4), sowie des Isomerengemisches von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (84) (vgl. Kap. A. III. 3).

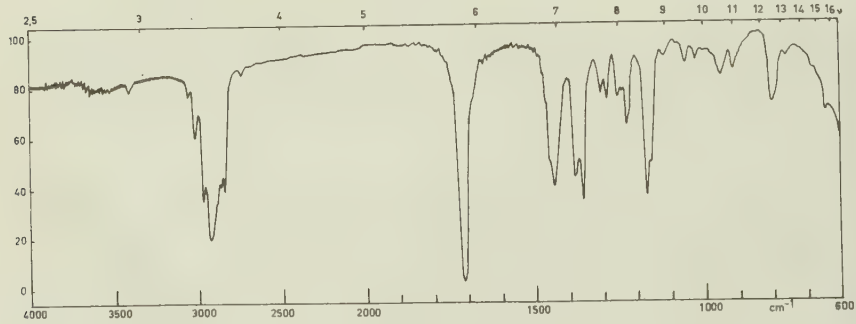
Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) (vgl. Fig. 1) tritt die Methylgruppe am Cyclohexenring bei 1,67 ppm als breites Singulett auf, während die Methylgruppe des Acetylrestes ein scharfes Singulett bei 2,18 ppm zeigt. Das Vinylproton gibt ein breites Multiplett bei 5,40 ppm. Die restlichen drei Methylengruppen und das Methinproton geben breite nicht zuzuordnende Signale zwischen 1,5 und 2,8 ppm, die jedoch bei allen erwähnten Isomeren die gleiche Form zeigen.

Im IR.-Spektrum (Film) (vgl. Fig. 2) gibt die Carbonylgruppe eine sehr starke Bande bei 1710 cm^{-1}. Die Bande der Acetylgruppe, die bei 1355 cm^{-1} auftritt, ist stärker als die Bande der Methylgruppe am Cyclohexenring, die bei 1380 cm^{-1} erscheint. Banden bei 3010 cm^{-1} (schwach), 1675 cm^{-1} (Schulter) und 800 cm^{-1} (mittel) wurden der trisubstituierten Ringdoppelbindung zugeordnet.

Figur 1: NMR.-Spektrum von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79)



Figur 2: IR.-Spektrum von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79)



Aus einem Versuch, in dem das Ozonid von (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) mit Triphenylphosphin zersetzt wurde, liessen sich durch Chromatographie an Kieselgel die beiden bisher unbekannten Zwischenprodukte cis- bzw. trans-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-menth-4-acetyl-cyclohexan (104) bzw. (105) in reiner Form gewinnen. Die Konfiguration des Oxiranringes wurde mit Hilfe des NMR.-Spektrums bestimmt.

104

105

Tori et al. [77] fanden, dass Protonen, die über der Ebene eines Epoxidringes liegen, entschirmt werden. Dies wird einem Ringstromeffekt des Epoxidringes zugeschrieben.

In cis-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan (104) liegt in der energetisch bevorzugten Konformation (äquatoriale Acetylgruppe) das C-4-Methinproton über der Ebene des Oxiranringes. Wir fanden für dieses Proton ein breites Multiplett bei 2,52 ppm.

Beim trans-Isomeren 105, wo dieser Effekt nicht wirksam wird, tritt dieses Signal bei ca. 2,15 ppm auf und wird teilweise von den Signalen der CH_3-CO-Gruppe und der Methylenprotonen überdeckt.

Beim cis-Epoxid 104 sind noch die folgenden Signale sichtbar: bei 3,05 ppm ein scharfes Triplett (J = 2,2 Hz, Epoxidproton), bei 2,13 ppm ein Singulett (CH_3-CO-), bei 1,30 ppm ein Singulett (Epoxid-CH_3) und zwischen 1,35 ppm und 2,15 ppm breite Signale der drei Methylengruppen.

Das Epoxidproton beim trans- Epoxid 105 erscheint bei 2,97 ppm als breites Triplett (J = 2,5 Hz), die CH_3CO-Gruppe als Singulett bei 2,11 ppm, die Epoxid-Methylgruppe bei 1,32 ppm als Singulett, und die sechs Methylenprotonen als breite Signale zwischen 1,4 ppm und 2,15 ppm.

Im IR.-Spektrum (Film) absorbiert die Carbonylgruppe stark bei 1700 cm^{-1}. Die Epoxidgruppe gibt Anlass zu Banden bei 835 und 755 cm^{-1} (cis, 104) bzw. 840 und 750 cm^{-1} (trans, 105).

Die Banden bei 755 (cis) und 750 cm^{-1} (trans) entsprechen den Frequenzverschiebungen, die Newhall [74 a] bei (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101) gefunden hat, nämlich 760 cm^{-1} für das cis-Epoxid und 758 cm^{-1} für das trans- Epoxid [9].

Die CH_3-CO-Gruppe absorbiert beim cis- Epoxid 104 bei 1357 cm^{-1} und beim trans-Epoxid 105 bei 1353 cm^{-1}, wobei diese Banden intensiver sind als die der Epoxid-Methylgruppe, die bei 1380 cm^{-1} auftritt. Die Absorption der doppelt gebundenen Methylengruppe bei 890 cm^{-1} ist verschwunden.

Die optischen Drehungen bestätigen die Konfiguration der beiden Epoxide. Für das cis-Epoxid 104 wurde $[\alpha]_D^{23}$ = + 50,9° (Chloroform) und für das trans-Epoxid 105 $[\alpha]_D^{23}$ = + 91,2° (Chloroform) gefunden.

Für cis-(+)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101) fand Newhall [74 a] $[\alpha]_D^{25}$ = + 55,0° (reine Flüssigkeit) und für trans- (+)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en $[\alpha]_D^{25}$ = + 92,7° (reine Flüssigkeit) .

(+)-(1'R)-(6R,S)- bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) bzw. (46 S) wurde durch Umsetzung der Grignard-Verbindung von 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) mit (+)-(4R)- bzw. (-)-(4S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) bzw. (79 S)

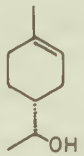
---

9) Zur Nomenklatur cis- bzw. trans- vgl. [74 b]. Newhall [74 a] verwendet die umgekehrten Bezeichnungen.

gewonnen. Für Vorversuche wurde ein Isomerengemisch von 4-Methyl- und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 + 84) (vgl. Kap. A. III. 3) als Edukt verwendet.

Im Hinblick auf die später geplante radioaktive Synthese setzten wir äquivalente Mengen von Grignard-Verbindung und Keton um. Bei allen sieben durchgeführten Versuchen betrugen die Ausbeuten zwischen 21 % und 27 % d. Th. [10]. Im Reaktionsgemisch konnten wir stets neben α-Bisabolol und Edukt noch sechs Verunreinigungen feststellen, drei davon in grösserer Menge (Dünnschichtchromatogramm vgl. Kap. A. IV).

Es ist bekannt, dass bei Grignardreaktionen von sterisch gehinderten Ketonen Nebenreaktionen eintreten können, nämlich Reduktion der Ketogruppe, Enolisierung und Wurtzreaktion. Unter den Verunreinigungen konnten ca. 7,5 % d.Th. des Reduktionsproduktes, nämlich des bisher unbekannten 1-Methyl-4-(2-äthanol-)-1-cyclohexens (106) mit Hilfe von NMR.- und IR.-Spektrum nachgewiesen werden.



106

Enolisierung würde zu Racemisierung führen. Da jedoch im Reaktionsgemisch vor der Hydrolyse die Enolform des Eduktes als Magnesium-Brom-Verbindung vorliegt, kann angenommen werden, dass nur optisch reines Keton zu α-Bisabolol reagierte.

---

10) Ruzicka u. Liguori [58] erhielten unter den gleichen Bedingungen eine Ausbeute von 56,5 % d.Th., Gutsche et al. [67], die einen 100-proz. Ueberschuss an Grignard-Verbindung verwendeten, isolierten α-Bisabolol in einer Ausbeute von 40 % d.Th.

Wurde das unumgesetzte (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen, so wurde ein um 3 % niedrigerer optischer Drehwert gefunden als beim eingesetzten Keton.

Der Rohextrakt wurde sehr sorgfältig durch Säulenchromatographie, Destillation und nochmalige Säulenchromatographie gereinigt.

Die nach dem Gaschromatogramm zu 99 % reinen Diastereoisomerenpaare (+)-(1'R)-(6R,S)- bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) bzw. (46 S) wiesen folgende optische Drehwerte auf:

46 R $[\alpha]_D^{23} = + 63,7°$ (Chloroform)

$[\alpha]_D^{24} = + 64,3°$ (Chloroform) (vgl. Kap. A. IV.)

46 S $[\alpha]_D^{24} = - 60,2°$ (Chloroform)

$[\alpha]_D^{24} = - 60,1°$ (Chloroform) (vgl. Kap. A. IV.)

Für natürliches α-Bisabolol wurden folgende optische Drehwerte gefunden:

aus Populus balsamifera [78 a] $[\alpha]_D^{20} = + 51,7°$

aus Matricaria chamomilla [78 b] $[\alpha]_D = - 55,7°$

aus Myoporum crassifolium [78 c] $[\alpha]_D^{20} = - 67,6°$

Anscheinend handelt es sich bei den aus Pflanzen isolierten α-Bisabololen um drei der vier möglichen Diastereoisomeren, während die synthetischen α-Bisabolole als Diastereoisomerenpaare vorliegen. Durch unsere Synthese wurde auch die absolute Konfiguration der natürlichen Bisabolole an C-1' bewiesen. So besitzt (+)-α-Bisabolol die (1'R)-Konfiguration und (-)-α-Bisabolol die (1'S)-Konfiguration.

Die Spektren der beiden α-Bisabolol-Diastereoisomerenpaare wie auch die des Isomerengemisches sind identisch.

Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) (vgl.Fig. 3) erscheinen die Signale der 7-Methylgruppe als zwei scharfe Singulette bei 1,12 ppm und 1,15 ppm. Diese Signale besitzen für die einzelnen Diastereoisomeren (abhängig von der absoluten Konfiguration an C-6) verschiedene chemische Verschiebungen. Die restlichen drei Methylgruppen überdecken einander und können nicht mit Bestimmtheit zugeordnet werden (8-CH_3 ca. 1,65 ppm, 7'-CH_3 ca. 1,67 ppm, 1-CH_3 ca. 1,71 ppm). Das Signal der HO-Gruppe erscheint als breites Singulett bei 1,37 ppm und das C-3-Vinylproton als breites Triplett (teilweise überdeckt) bei 5,23 ppm (J = 8 Hz). Das C-3'-Vinylproton tritt als breites Multiplett bei 5,48 ppm auf. Die Methylenprotonen (C-4, C-5, C-2', C-5', C-6') und das Methinproton an C-1' erscheinen zwischen 1,20 ppm und 2,25 ppm als breite Signale.

Tabelle 4: NMR.-Spektrum von α-Bisabolol in verschiedenen Lösungsmitteln *)

LM	7-CH_3	8-CH_3	7'-CH_3	1-CH_3	3-CH	3'-CH
$CDCl_3$	1,12+1,15 ppm, s	ca.1,65 ppm	ca.1,67 ppm	ca.1,71 ppm	5,23 ppm t, 8 Hz	5,48 ppm m, breit
$(CD_3)_2CO$	1,07+1,09 ppm, s	ca.1,61 ppm	ca.1,61 ppm	ca.1,61 ppm	5,13 ppm t, 8 Hz	5,40 ppm m, breit
CCl_4	1,04+1,07 ppm, s	ca.1,60 ppm	ca.1,61 ppm	ca.1,65 ppm	5,03 ppm --	5,28 ppm m, breit
C_6D_6	0,98+0,98 ppm, s	ca.1,58 ppm	ca.1,65 ppm	ca.1,67 ppm	5,20 ppm t, 8 Hz	5,40 ppm m, breit

*) Es bedeuten: s = Singulett, t = Triplett, m = Multiplett

Die IR.-Spektren (Film, 0,025 mm) (vgl. Fig. 4) stimmen mit dem von O'Brien et al. [78 c] veröffentlichten Spektrum

für Animöl (eine der beiden natürlichen Diastereoisomeren von 46 S $[\alpha]_D^{20} = -67{,}6°$) nahezu überein. Folgende sehr schwache Banden, die O'Brien et al. [78 c] gefunden haben, treten in unseren Spektren nicht auf: 1620, 1545, 1505, 930 cm^{-1} (Schulter), 885 und 875 cm^{-1}. Zusätzlich fanden wir eine sehr schwache Bande bei 1715 cm^{-1} (eventuell Verunreinigung durch Spuren Keton) und eine Schulter bei 1180 cm^{-1}, die beim Verdünnen mit Chloroform verschwindet.

Folgende HO-Absorptionen wurden gefunden: 3440 cm^{-1} (breit), 1300 cm^{-1} (schwach), 1180 cm^{-1} (Schulter), 1110 cm^{-1} (breit). Die Doppelbindungen geben Banden bei 3010 cm^{-1} (schwach), 1675 cm^{-1} (schwach), 830 cm^{-1} (mittel, Seitenkette) und 802 cm^{-1} (mittel, Ring).

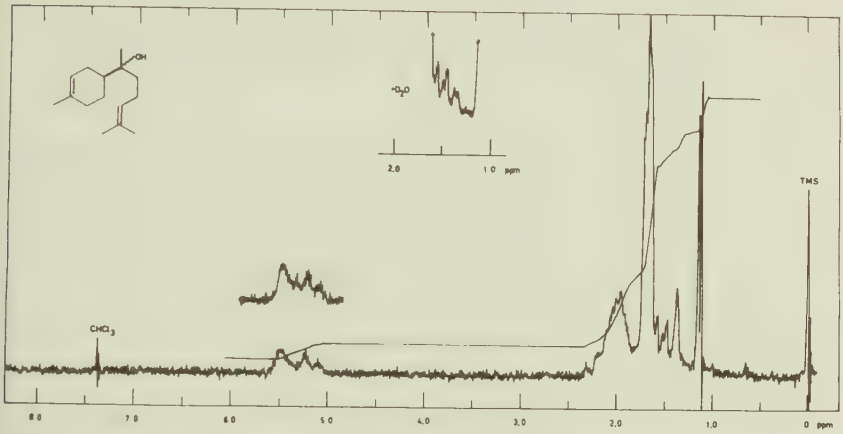
Beim Verdünnen mit Chloroform absorbiert die HO-Gruppe zusätzlich bei 3605 cm^{-1}, während die Banden bei 1300 und 1180 cm^{-1} verschwinden.

Da die Ausbeute bei der Umsetzung der Grignard-Verbindung von 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) mit 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) zu wünschen liessen, wurden noch einige Versuche mit Li durchgeführt.

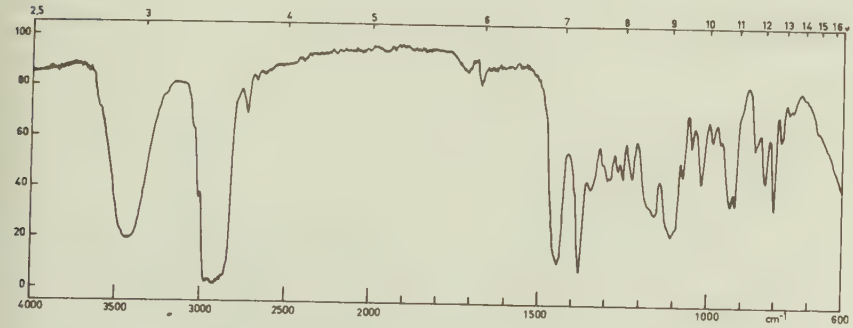
Weder die Umsetzung von Li mit 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) noch mit 5-Chlor-2-methyl-2-penten (76) in verschiedenen Lösungsmitteln führte jedoch zur gewünschten Li-Verbindung. Wurde 65 mit n-Butyl-Li umgesetzt, so konnte nach Zugabe von 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) α-Bisabolol (46) in Reaktionsgemisch nachgewiesen werden. Im Dünnschichtchromatogramm wurden jedoch wesentlich mehr Verunreinigungen festgestellt als dies bei der Umsetzung mit Mg der Fall war.

Im weiteren wurde versucht, das synthetische Gemisch von Diastereoisomeren des α-Bisabolols in die Komponenten zu spalten. Im Gaschromatogramm konnten die Diastereoisomeren weder auf 1,5 m bzw. 3 m langen Kolonnen (SE 30, 160°; Apiezon L,

Figur 3: NMR.-Spektrum von synthetischem (+)-(1'R)-(6R,S)- bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol



Figur 4: IR.-Spektrum von synthetischem (+)-(1'R)-(6R,S)- bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol



250°; Carbowax 20 M, 141°; PPE, 178°; SAIB, 200°; OV 17, 170°) noch auf einer 100 m langen Kapillarkolonne (Carbowax 20 M - Polypropylenglycol) [11] getrennt werden.

Auch in der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Kieselgel imprägniert mit $AgNO_3$, Al_2O_3, Mg-Silikat) konnte bei Verwendung von sechs verschiedenen Fliessmittelgemischen keine Trennung erreicht werden.

Wurde das Gemisch an einer 1000-fachen Kieselgelsäule, Fliessmittel Methylenchlorid, chromatographiert, so wurde mit Hilfe des NMR.-Spektrums festgestellt, dass in den zuerst eluierten Fraktionen das Diastereoisomere, dessen 7-Methyl-Signal bei 1,12 ppm erscheint, angereichert war und in den zuletzt eluierten Fraktionen das Diastereoisomere mit dem bei 1,15 ppm erscheinenden 7-Methyl-Signal (bis zu 85 %). Vollständige Trennung konnte jedoch nicht erzielt werden. Eine 2000-fache Kieselgelsäule, Fliessmittel Methylenchlorid-Pentan, lieferte keine besseren Ergebnisse. Mit Benzol-Äther-Gemischen als Fliessmittel wurden wesentlich schlechtere Auftrennungen erzielt. Ebenso liess sich keine bessere Trennung an neutralem Al_2O_3 erreichen.

Bisabolentrihydrochlorid (3'- und 4'-Methyl-Isomerengemisch) (39) wurde durch Umsetzung des 3'- und 4'-Methyl-Isomerengemisches von α-Bisabolol (46) mit HCl-Gas in abs. Äther bei -20° in einer Ausbeute von 17,6 % d.Th. gewonnen. Das Präparat zeigte einen Smp. von 77,5 - 78° und einen Mischschmelzpunkt mit authentischem Material von 77 - 78° [12].

---

11) Für die Untersuchungen auf der Kapillarkolonne, sowie für die Herstellung diverser, sonst schwer zugänglicher Kolonnen danke ich Herrn Dr. A. Wehrli, Sandoz A.G.

12) Für die Ueberlassung von Bisabolentrihydrochlorid danke ich Herrn Prof. F. Šorm, Prag.

Auf Kieselgel ist das Trichlorid zersetzlich. Das NMR.-Spektrum zeigte die erwarteten Signale. Das IR.-Spektrum stimmte mit den von Naves u. Ardizio [79] veröffentlichten Daten überein.

7. Versuche zur Synthese von α-Bisabololpyrophosphat

Für die Biosyntheseversuche wurde α-Bisabololpyrophosphat benötigt. Es wurde versucht, diese Verbindung durch Umsetzung von α-Bisabolol in Trichloracetonitril mit Triäthylaminphosphat in Acetonitril nach Popjak et al. [80] zu bereiten. Eine Umsetzung trat unter diesen Bedingungen jedoch nicht ein. Auch Temperaturerhöhung während der Reaktion (75° während 24 Std.) lieferte keine besseren Ergebnisse. Wurde die wässerige Phase, die Mono- und Pyrophosphat enthalten sollte, wie von Popjak et al. [80] beschrieben, weiterverarbeitet, so konnte das Endprodukt nicht kristallisiert werden.

Cramer et al. [81] stellten nach einer etwas abgewandelten Methode aus den beiden tertiären Alkoholen Linalool und Nerolidol Pyrophosphate in einer Ausbeute von 3,1 % bzw. 0,5 % d.Th. her. Da die sterische Hinderung bei α-Bisabolol durch den Cyclohexenrest wesentlich grösser sein sollte als bei den aliphatischen Alkoholen Linalool und Nerolidol, ist es verständlich, dass α-Bisabolol kein Pyrophosphat gebildet hatte.

IV. SYNTHESE VON [^{14}C]-α-BISABOLOL [13]

Für die Biosyntheseversuche wurde ein [^{14}C]-markiertes α-Bisabolol-Präparat benötigt. Nach dem oben beschriebenen

---

13) Herrn Dr. E. Schreier, Sandoz A.G., Basel, möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für die Möglichkeit, die radioaktive Synthese in seinen Laboratorien durchzuführen, sowie für zahlreiche wertvolle Ratschläge, aussprechen.

Verfahren stellten wir 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) und 1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6 R,S)-α-Bisabolol (46 S) her, indem die Grignard-Verbindung von 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) mit (+)-(1R)- bzw. (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) bzw. (79 S) umgesetzt wurde.

Bei allen radioaktiven Ansätzen wurden unter den gleichen Bedingungen inaktive Voransätze durchgeführt.

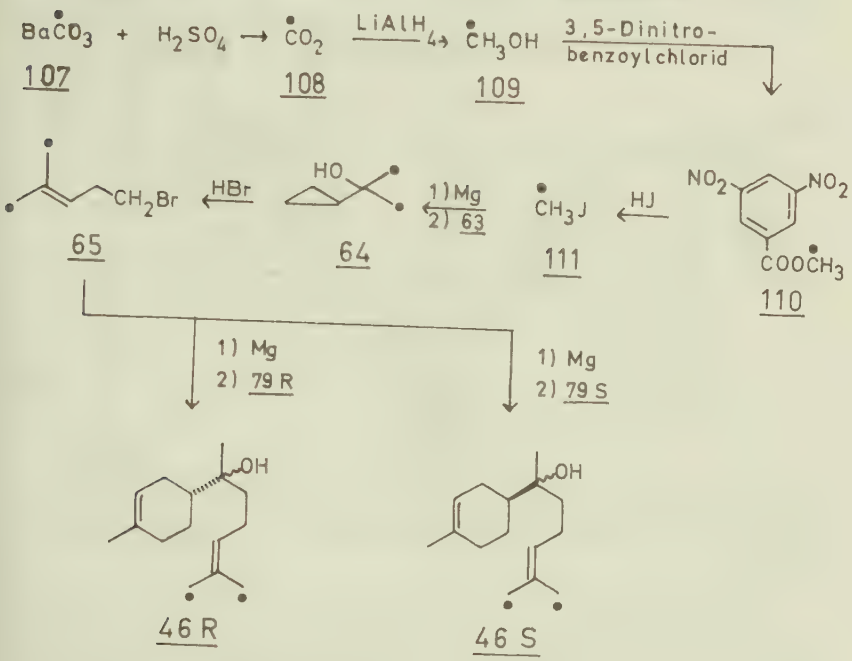
Radioaktives 65 wurde in gleicher Weise hergestellt wie inaktives 5-Brom-2-methyl-2-penten (65), jedoch erforderte die Herstellung des radioaktiven Präparates in kleinem Massstab eine spezielle experimentelle Methodik. Am einfachsten war eine Markierung der C-Atome Nr. 1 bzw. 8 des α-Bisabolols mit Hilfe von [^{14}C]-CH_3J (111) vorzunehmen. Radioaktives Methyljodid wurde aus [^{14}C]-Methanol (109) hergestellt (vgl. Formelschema 8).

Zu diesem Zwecke wurde [^{14}C]-$BaCO_3$ (107) (5 mMol, Totalaktivität 33,963 mC) nach Bubner u. Schmidt [82] bei 10^{-3} Torr mit konz. Schwefelsäure behandelt und das freigesetzte CO_2 in eine Suspension von $LiAlH_4$ in Tetrahydrofurfuryloxytetrahydropyran kondensiert. Die Reduktion des [^{14}C]-CO_2 (108) zu [^{14}C]-Methanol (109) erfolgte bei 25° während 140 Min. (Apparatur vgl. Fig. 5).

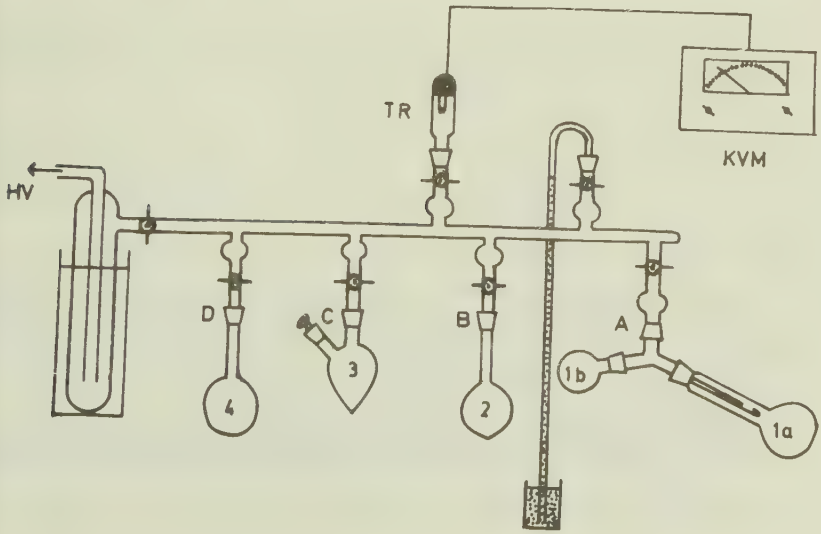
Der entstandene [^{14}C]-Methanol-Li-Komplex wurde hierauf mit Tetrahydrofurfurylalkohol zersetzt (Apparatur vgl. Fig. 6) und das freigesetzte Methanol während 3 Std. bei 110°/745 Torr in eine auf -190° gekühlte Kühlfalle destilliert.

Das erhaltene [^{14}C]-Methanol (109) wurde bei 10^{-3} Torr in eine Ampulle, die eine Lösung von 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in abs. Pyridin enthielt, umgefroren und eingeschmolzen. Nach Reaktion während 5 Min. bei 70° und 15 Std. bei 25° wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und das gewonnene [^{14}C]-Methyl-

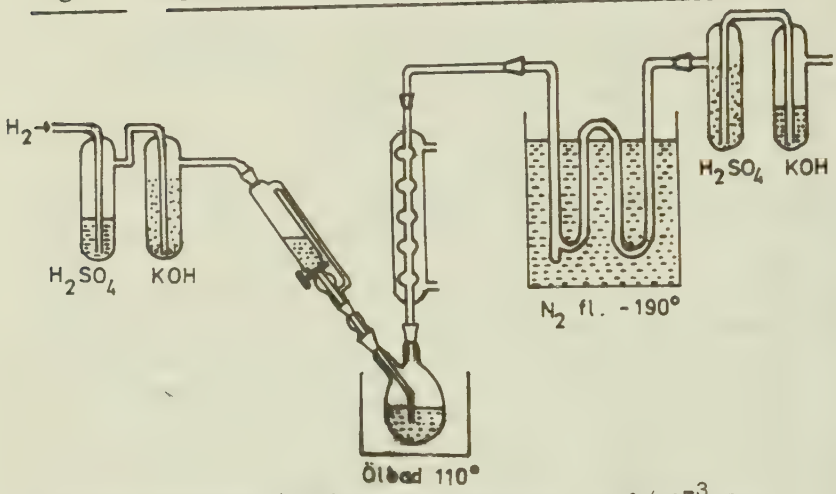
Formelschema 8: Synthese von [^{14}C]-α-Bisabolol



Figur 5: Hochvakuumlinie



Figur 6: Apparatur zur Destillation von [^{14}C]-CH_3OH



3,5-Dinitrobenzoat (110) zweimal bei 90 - 100°/10^{-3} Torr sublimiert. Die Ausbeute betrug 91 % d.Th., Totalaktivität 30,916 mC.

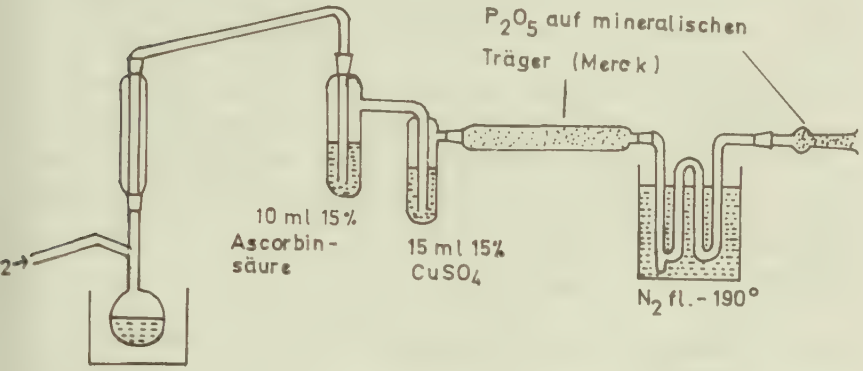
Aus dem $LiAlH_4$-Destillationsrückstand konnten durch weitere Destillation nach Verdünnen mit inaktivem Methyl-3,5-Dinitrobenzoat noch Material mit einer Totalaktivität von 0,107 mC gewonnen werden.

[^{14}C]-Methyljodid (111) wurde durch Umsetzung von [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat (110)(Totalaktivität 28,416 mC) mit 57-proz. HJ bei 145° gewonnen (vgl. Fig. 7)

Nach Destillation des entstandenen Methyljodids während 1,5 Std. bei 145°/745 Torr wurde das Material im Hochvakuum umgefroren und in eine Brechsigelampulle eingeschmolzen.

Die Synthese von [^{14}C]-Dimethylcyclopropylcarbinol (64) wurde unter absolutem Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. [^{14}C]-Methyljodid (111) wurde im Hochvakuum zuerst in eine Suspension von P_2O_5 in abs. Äther umgefroren und dann erst zusammen mit dem Äther in den trockenen mit Mg gefüllten Reak-

Figur 7: Apparatur zur Destillation von [^{14}C]-CH_3J



tionskolben. Hierauf wurde die Grignard-Verbindung unter Normaldruck eine Std. unter N_2 gekocht, wobei starke Äthan-Entwicklung (Wurtzreaktion, 30'000 dpm) festgestellt werden konnte. Nach Zugabe von Cyclopropylmethylketon (63) wurde weiteres Entweichen von stark radioaktiven Gasen (über 50'000 dpm) festgestellt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel zum Grossteil über eine Vigreuxkolonne abdestilliert und das Reaktionsgemisch nach Zugabe von etwas Ag_2SO_4 bei 50°/10^{-3} Torr umgefroren. Die Totalaktivität betrug 21,8 mC, radioaktive Ausbeute 76,7 % (bezogen auf [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat).

Die Synthese von 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) erfolgte unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie diejenige von inaktivem 65. Das Präparat besass eine Totalaktivität von 20,1 mC, radioaktive Ausbeute 92,2 %.

1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) wurde auf die gleiche Art wie inaktives α-Bisabolol (46) hergestellt. Es wurde unter absolutem Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet.

Die Hälfte des gewonnenen 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) wurde im Hochvakuum direkt in den Reaktionskolben umgefroren. Allerdings war es nötig, ungefähr gleichviel inaktives 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) zuzusetzen. Ohne diese Verdünnung sprang die Grignardreaktion nicht an. Hiefür können Spuren von Verunreinigungen verantwortlich sein.

Umsetzung der Grignard-Verbindung mit (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) lieferte ein Rohprodukt, das dieselben Verunreinigungen enthielt, die auch beim inaktiven Material gefunden wurden. Die Bestimmung der Radioaktivitätsverteilung eines Dünnschichtchromatogramms (vgl. Fig. 8) ergab folgendes Bild:

Figur 8: Radioaktivitätsverteilung im Dünnschichtchromatogramm

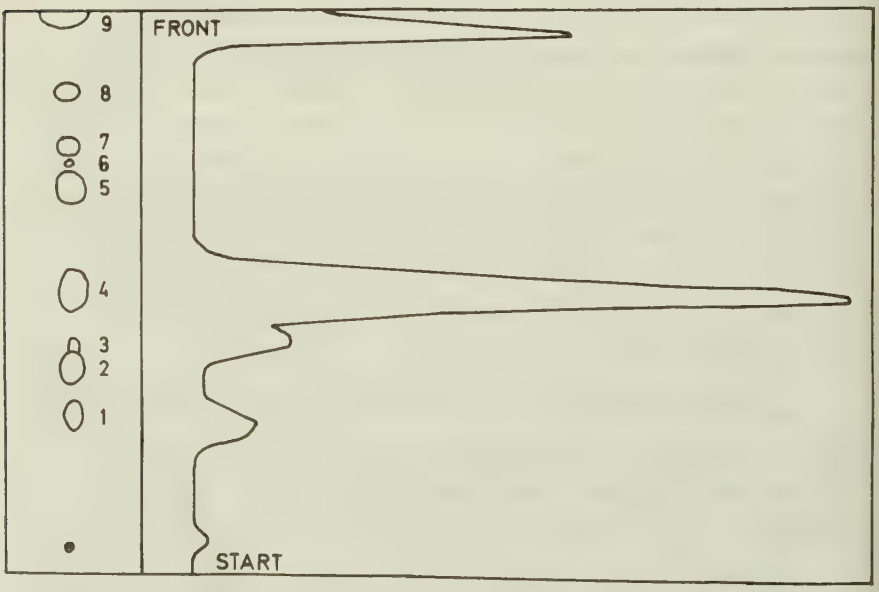


Tabelle 5: Radioaktivitätsverteilung im Dünnschichtchromatogramm

Nr.	Rf-Wert	Anfärbung mit Vanillin-H_2SO_4	Substanz
1	0,24	hellgrün	1-Methyl-4-(2-äthanol-)-1-cyclohexen (106) sowie schwerflüchtige Verbindungen
2	0,33	türkis	
3	0,37	gelb	
4	0,48	dunkelgelb	α-Bisabolol (46 R)
5	0,67	zitronengelb	4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R)
6	0,71	hellviolett	
7	0,74	hellblau*)	
8	0,85	hellblau*)	
9	1,0	dunkelblau	Produkte aus Wurtz- und Zerewitinow-Reaktion

*) UV-aktiv

Dieses Rohprodukt wurde sehr sorgfältig durch Chromatographie an Kieselgel, anschliessende Destillation im Kugelrohr bei 150°/12 Torr und nochmalige Säulenchromatographie gereinigt.

Die Ausbeute an 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) betrug 21,5 % d.Th., radioaktive Ausbeute 21,1 %, Totalaktivität 2,143 mC, $[\alpha]_D^{24}$ = + 64,3° (Chloroform). Das NMR.-Spektrum des Präparates stimmte mit dem von inaktivem α-Bisabolol (46) vollkommen überein.

Aus der verbliebenen Hälfte des 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) wurde durch Umsetzung mit (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S) auf die gleiche Art 1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) in einer Ausbeute von 21,1 %

d.Th. bereitet. Die radioaktive Ausbeute betrug 20,5 %, die Totalaktivität 2,037 mC, $[\alpha]_D^{24}$ = -60,1° (Chloroform). Auch hier stimmte das NMR.-Spektrum mit dem von inaktivem Bisabolol (46) überein.

In einem Vorversuch mit schwach radioaktivem Material wurde radioaktives 3'-Methyl- und 4'-Methyl-Isomerengemisch von α-Bisabolol mit einer Totalaktivität von 0,247 mC gewonnen.

Die totale radioaktive Ausbeute an α-Bisabolol bezogen auf $BaCO_3$ betrug 13 %.

V. BIOSYNTHESEVERSUCHE MIT [^{14}C]-α-BISABOLOL

1. Fütterungsversuche

Die Kulturen von Myrothecium roridum Stamm S 1135 wurden in 10 l Fermentern unter Rühren mit Luft bei 27° gezüchtet. Als Medium diente eine Lösung von Casamino acids, KH_2PO_4, $MgSO_4$, Glucose, Malzextrakt, Pepton und Hefeextrakt in 10 Liter Wasser [14].

Zur Festlegung des günstigsten Zeitpunktes der Zugabe der radioaktiven Verbindungen zu den Kulturen war es notwendig, die biologische Bildungskurve des Antibioticums aufzuzeichnen.

Semiquantitative Auswertung der UV-Absorption (254 nm) von Verrucarin A und Roridin A auf Dünnschichtplatten gab die Möglichkeit, eine approximative Bildungskurve zu bestimmen. Zu diesem Zwecke wurden alle 6 Std. 100 ml-Proben unter sterilen Bedingungen aus dem Fermenter entnommen und sofort nach

14) Für die Durchführung der mikrobiologischen Versuche danke ich Herrn Dr. E. Haerri, Sandoz A.G., Basel.

Entnahme unter gleichbleibenden Bedingungen aufgearbeitet. Bei dieser Gelegenheit wurde ebenfalls eine pH-Messung der Kulturbrühe durchgeführt.

Ein äquivalenter Teil des Rohextraktes wurde auf Dünnschicht-Fertigplatten Kieselgel F_{254} chromatographiert, Fliessmittel Methylenchlorid-Methanol-(98:2). Als Vergleichssubstanz wurden Verrucarin A und Roridin A in einer Konzentration von 1γ und 4γ mitlaufen gelassen. Durch Intensitätsvergleich der UV.-Absorption konnte der Gehalt der Metaboliten errechnet werden. Durch Auftrennung von Stichproben an Kieselgel wurde festgestellt, dass reproduzierbare Bestimmungen mit einer Genauigkeit von ± 10 % möglich waren (vgl. Fig. 9 und Fig. 10). Allerding wurden bei verschiedenen Kulturansätzen starke biologische Schwankungen festgestellt, die bei dem schnellen Wachstum des Pilzes Myrothecium roridum besonders stark ins Gewicht fallen.

Aus Fig. 9 geht deutlich hervor, dass die Bildung des Antibioticums erst 56 Std. nach Impfung einsetzt, sich dann aber rasch vollzieht. Bei anderen Ansätzen wurden allerdings stark abweichende Werte gefunden, wie z.B. 45 Std. bzw. 68 Std.

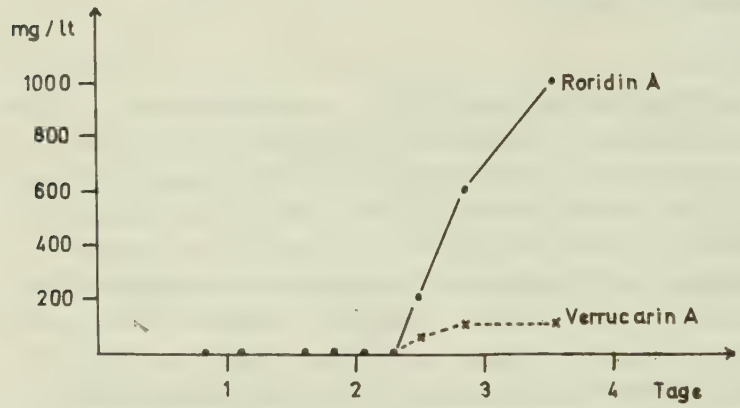
Die pH-Kurve (Fig. 10) zeigt leichte Schwankungen zwischen pH 4,75 und 5,5 (Anfangs-pH 5,28). Erst bei starker Antibioticabildung steigt der pH auf 7,30 [15)]

Um Abbau der potentiellen Bausteine der Verrucarine und Roridine im Frühstadium der Pilzentwicklung zu vermeiden, wurden die radioaktiven Verbindungen erst knapp vor Beginn der Antibioticabildung zugegeben. Wegen der starken Schwankung der Bildungskurve war es ziemlich schwierig, den richtigen

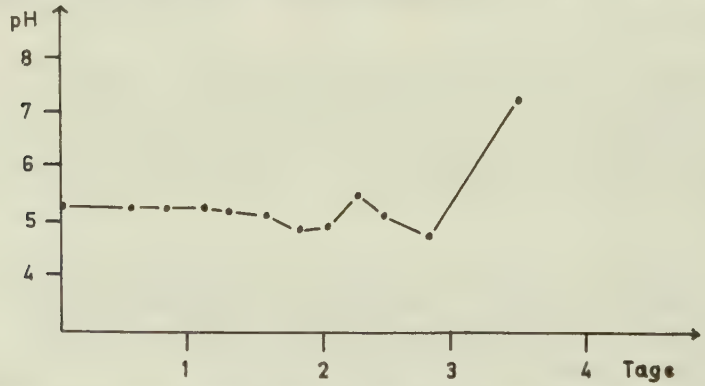
---

15) Die Bildungskurve wurde in Zusammenarbeit mit Herrn B. Müller aufgenommen.

Figur 9: Geschwindigkeit der Bildung von Verrucarin A und Roridin A



Figur 10: pH-Werte der Kulturansätze



Zeitpunkt dafür festzulegen. Knapp vor der Zugabe der "Precursors" wurden deshalb Proben extrahiert und auf den Gehalt an Verrucarin A und Roridin A untersucht. Die "Precursors" wurden 50 Std. nach Impfung zugegeben. Beim Hauptansatz setzte die Antibioticabildung allerdings erst 17 bis 20 Std. später ein.

Da α-Bisabolol nur sehr schlecht wasserlöslich ist, wurden die radioaktiven Präparate in Äthanol gelöst. Es wurden pro 10 l-Ansatz je 100 mg [^{14}C]-α-Bisabolol mit einer Totalaktivität von 1,433 mC (46 R) bzw. 1,581 mC (46 S) verwendet.

Zuvor wurde die Stabilität von α-Bisabolol unter den im Fermenter herrschenden Bedingungen untersucht. Schwach aktives α-Bisabolol-Isomerengemisch wurde mit KH_2PO_4 und $MgSO_4$ in Wasser (pH 4,4) während 44 Std. bei 27° geschüttelt. Nach Extraktion konnten im Radiochromatogramm keine radioaktiven Zersetzungsprodukte festgestellt werden.

Der nach Extraktion der homogenisierten Kulturbrühe mit je 10 l Essigester gewonnene Rohextrakt (vgl. [1 a]) wurde an Kieselgel chromatographiert. Nach nochmaliger Säulenchromatographie und mehrmaliger Umkristallisation bis zur konstanten Radioaktivität resultierten Verrucarin A (1), Roridin A (5), Roridin D (6) und Roridin E (7) in reiner Form. Wie Tabelle 6 zeigt, wiesen die Antibiotica praktisch keine Radioaktivität auf.

Tabelle 6: Einbauraten der verwendeten Tracer

Metabolit	1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R)			1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S)		
	dpm/mg	abs. Einbaurate (ppm)	spez. Einbaurate (ppm)	dpm/mg	abs. Einbaurate (ppm)	spez. Einbaurate (ppm)
Verrucarin A	23	3	2	9	< 1	< 1
Roridin A	6	6	< 1	25	18	2
Roridin D	-	-	-	9,4	< 1	< 1
Roridin E *)	-	-	-	157	4	12

ppm = parts per million
*) Roridin E war etwas verunreinigt.

Bei Mikroorganismen wird eine Einbaurate eines "Precursors" von 0,01 % nicht mehr als signifikant betrachtet. Es erübrigt sich hiemit der chemische Abbau der Metabolite.

2. Diskussion der Resultate

α-Bisabolol selbst erscheint in dem von Godtfredsen u. Vangedal [21 b] vorgeschlagenen Biosyntheseschema der Trichothecane (vgl. Kap. A. 1. 3) nicht als Zwischenprodukt. Das durch Abspaltung der Hydroxylgruppe entstehende α-Bisabolyl-Kation fungiert jedoch in diesem Reaktionsschema als direkte Vorstufe der Trichothecane.

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, warum α-Bisabolol nicht inkorporiert worden ist:

Der Mikroorganismus ist nicht fähig, die Hydroxylgruppe des α-Bisabolols abzuspalten. Diese Möglichkeit erscheint uns am wahrscheinlichsten.

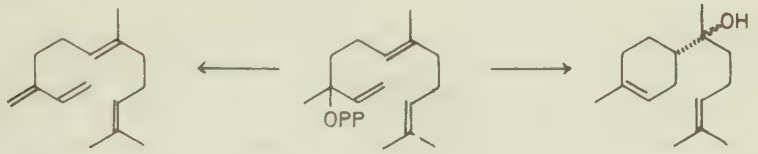
Auch könnte die geringe Löslichkeit von α-Bisabolol in Wasser den Einbau verhindert haben. Andererseits wurden jedoch bereits verschiedentlich wasserunlösliche Substanzen in Pflanzen- und Pilzmetabolite eingebaut.

Es wäre auch denkbar, dass die α-Bisabolol-Molekel zu gross ist, um in die Zellwand einzudringen, α-Bisabolol wurde jedoch vollkommen abgebaut. 17 Std. nach "Precursor"-Zugabe konnten in der Kulturbrühe zwei Umwandlungsprodukte von α-Bisabolol festgestellt werden, während α-Bisabolol verschwunden war. 49 Std. nach "Precursor"-Zugabe wurde nur mehr Verschmierung der Aktivität über die ganze Dünnschichtplatte gefunden. Da das Nährmedium keine aktiven Enzyme enthielt, ist diese Umwandlung von α-Bisabolol dem Pilz zuzuschreiben.

3. Bemerkungen zum vorgeschlagenen Mechanismus der Biosynthese der Trichothecane

Der von Ruzicka bzw. Godtfredsen u. Vangedal [21] vorgeschlagene Mechanismus der Biosynthese der Trichothecane wurde mit Hilfe von Dreiding-Modellen überprüft und erweitert.

Für die Biosynthese des cis-trans-Farnesylpyrophosphats (19) wird der Weg trans-trans-Farnesylpyrophosphat (35) ⟶ Nerolidylpyrophosphat (113) ⟶ cis-trans-Farnesylpyrophosphat (19) vorgeschlagen. Dieser Vorschlag wird mit folgenden Tatsachen begründet: erstens wurde cis-trans-Farnesol bisher nur relativ selten in der Natur angetroffen, und dann meistens zusammen mit trans-trans-Farnesol und/oder Nerolidol. Zweitens ist bisher nie cis-trans-Farnesylpyrophosphat isoliert worden. Und drittens konnte von Šorm et al. [80 b] in Matricaria camomilla das gemeinsame Vorkommen von (-)-α-Bisabolol (46 S) und Farnesen (112) nachgewiesen werden, die beide aus Nerolidylpyrophosphat (113) gebildet werden können:



112 113 46 S

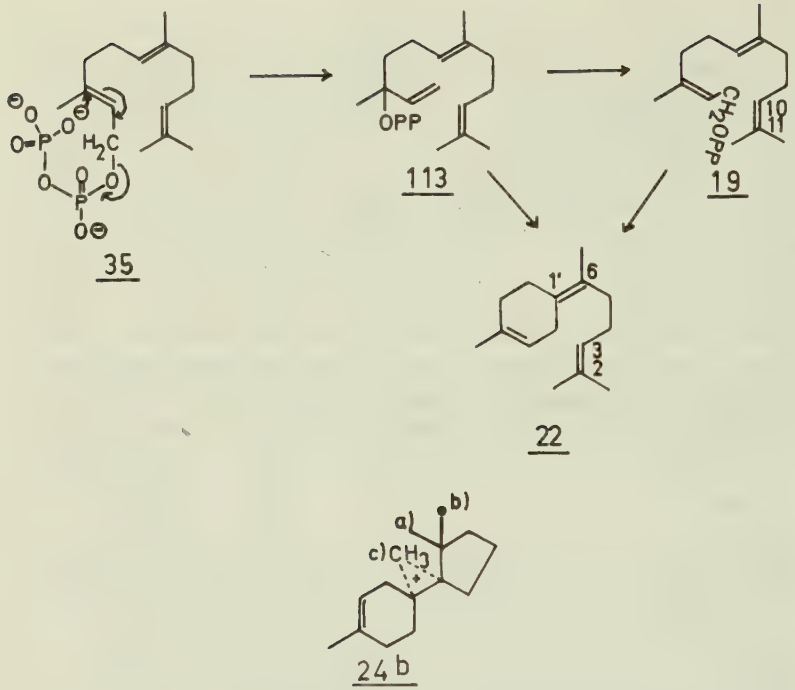
Die Biosynthese des cis-γ-Bisabolens (22) könnte theoretisch sowohl von Nerolidylpyrophosphat (113) als auch von cis-trans-Farnesylpyrophosphat (19) ausgehen.

Wir haben sämtliche Möglichkeiten des Biosyntheseweges Farnesylpyrophosphat ⟶ γ-Bisabolen ⟶ Trichothecane in Betracht gezogen:

1) Die Doppelbindung C-6 - C-1' des γ-Bisabolen kann von oben oder von unten angegriffen werden.

2) Ebenso gibt es zwei Möglichkeiten der Oeffnung der Doppelbindung C-2 - C-3 des γ-Bisabolen.

3) In der Zwischenstufe 24 b (vgl. Formelschema 3, Kap.A.1.3) liegen die beiden Methylgruppen a und b in gestaffelter Stellung zum überbrückten Carboniumion c.



35 113 19 22 24 b

Es besteht daher sowohl für die Methylgruppe a, als auch für die Methylgruppe b die Möglichkeit zu wandern. Wandert die Methylgruppe b (wie von Godtfredsen u. Vangedal [21 b] vorgeschlagen), so führt dies zu Retention am C-5 der Trichothecane. Wanderung der Methylgruppe a ergäbe ein Spiegelbildisomeres der Trichothecane.

In den unter 1) und 2) vorgeschlagenen Möglichkeiten tritt jedoch verschiedentlich der Fall auf, dass nur Wanderung der Methylgruppe a zum Trichothecan-Grundgerüst führt. Dies wäre mit Inversion am C-5 der Trichothecane verbunden.

Die endständigen Methylgruppen an C-11 des Farnesyl-Pyrophosphats sind nicht äquivalent. In Trichothecolon (13), in das 2-[^{14}C]-Mevalolacton (17) eingebaut wurde, war keine Verschmierung der Aktivität zwischen C-13 und C-14 zu finden (vgl. Kap. A. I. 3). Auch die Ergebnisse der Untersuchungen in der

Squalenbiosynthese weisen auf die Nichtäquivalenz dieser Methylgruppen hin. Wir haben bei der in Formelschema 9 vorgeschlagenen Erweiterung des Mechanismus der Biosynthese der Trichothecane die Nichtäquivalenz dieser Methylgruppen berücksichtigt (die eingezeichneten Markierungen beziehen sich auf 2-[^{14}C]-Mevalolacton (17) als Precursor).

Für cis-γ-Bisabolen (22) als auch für trans-γ-Bisabolen (23) stehen je acht verschiedene Reaktionswege der Cyclisierung zur Verfügung, von denen jedoch nur je vier zum Grundgerüst der Trichothecane führen. Je zwei Wege geben Trichothecane mit den Markierungen in den Positionen C-4, C-10 und C-14.

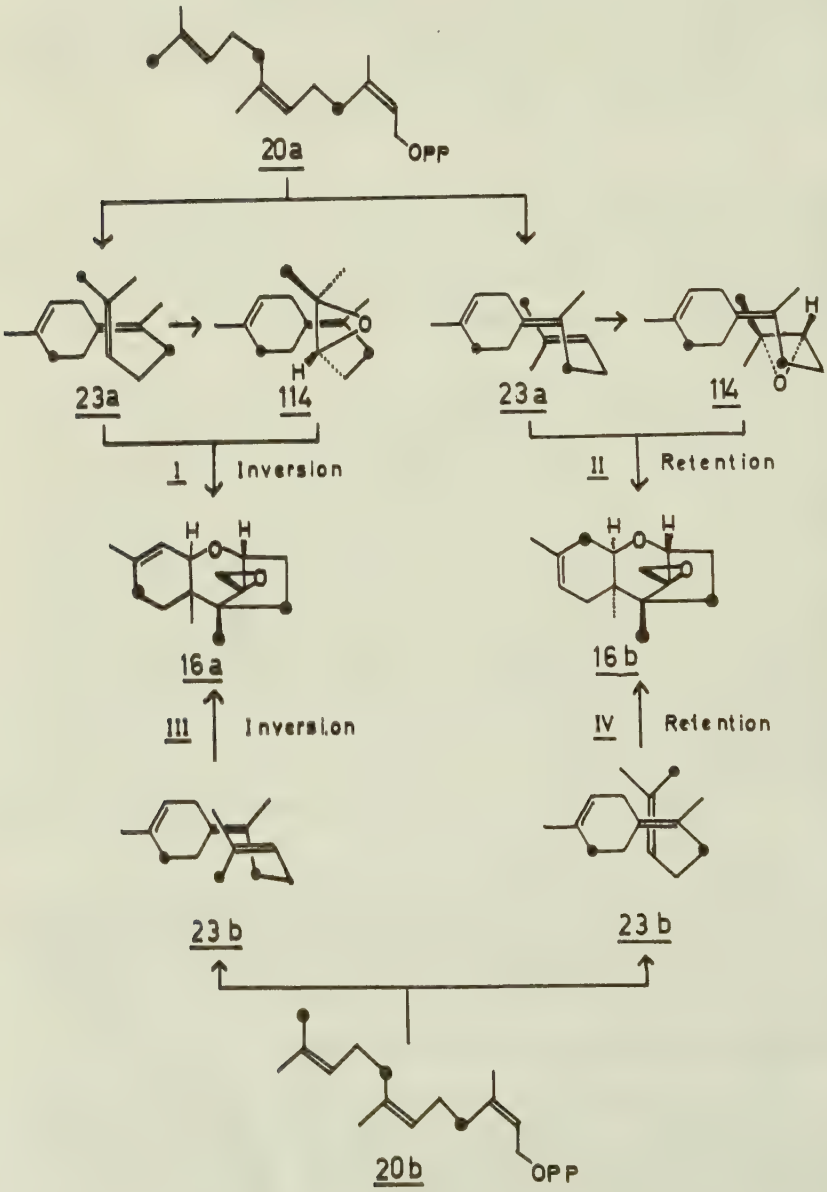
Ebenso wurde in Analogie zur Biosynthese von Lanosterol aus Squalen die Möglichkeit des Weges über 2,3-Epoxy- γ-Bisabolen in Betracht gezogen. Hier sind für cis- -Bisabolen (22) und trans-γ-Bisabolen (23) je zwei Epoxide möglich, abhängig von der absoluten Konfiguration an C-3. Bei Reaktion über ein Epoxid wäre durch den Epoxid-Sauerstoff die O-1-Funktion der Trichothecane bereits vorgegeben. Dies trifft jedoch nur auf (3R)-2,3-Epoxy-trans-γ-Bisabolen (114) und (3R)-2,3-Epoxy-cis-γ-Bisabolen (115) zu. Besitzen die Epoxide die Konfiguration (3S), so ist Ringschluss mit dem Sauerstoffatom nicht möglich.

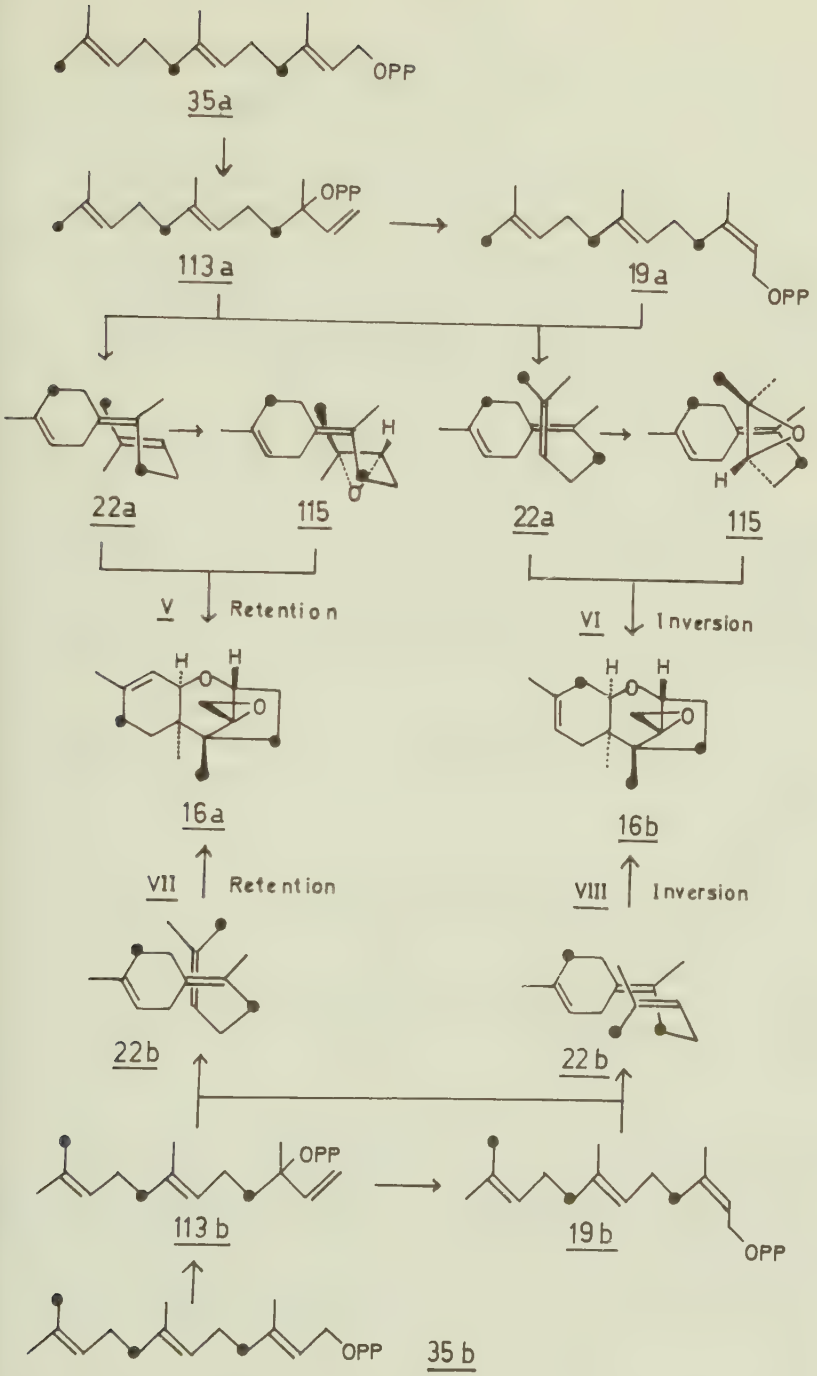
Aus folgenden Gründen möchten wir dem Reaktionsweg VI den Vorzug geben:

Biogenetische 1,2-Methylverschiebungen sind meistens mit Inversion verbunden (vgl. Lanosterol, Friedelin, Rosenonolacton usw.). Die Biosynthesewege II, IV, V und VII sind daher unwahrscheinlich. (Weg II entspricht dem von Godtfredsen u. Vangedal [21 b] postulierten Schema).

Wie schon erwähnt, verabreichten Hanson u. Achilladelis [23] ein Gemisch von trans-trans- und cis-trans-Farnesylpyrophosphat (8:2) (35) und (19) und stellten eine Einbaurate von 1,5 % in Trichothecolon fest, womit die Biosynthesewege I bis

Formelschema 9: Erweiterter hypothetischer Mechanismus der Biogenese der Trichothecane



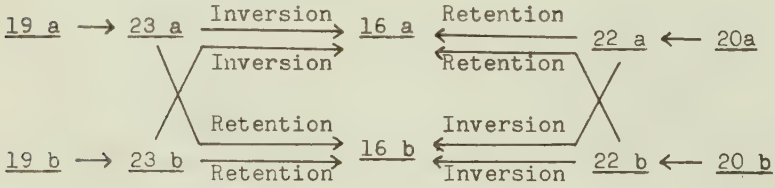

OPP
35a
OPP
113a
19a
OPP
22a
115
22a
115
H
O
H
V
Retention
VI
Inversion
H
H
O
O
16a
16b
VII
Retention
VIII
Inversion
22b
22b
OPP
113b
19b
OPP
OPP
35b

IV unwahrscheinlich werden.

Nach den bisherigen Ergebnissen biogenetischer Untersuchungen kann angenommen werden, dass in Farnesylpyrophosphat primär nur gleichartige Doppelbindungen entstehen. Popjak [22 d] verabreichte (4R)-4-[^{3}H]-2-[^{14}C]-Mevalonat und stellten den Einbau von drei Tritiumatomen in trans-trans-Farnesol fest, während bei Verabreichung des entsprechenden (4S)-Isomeren kein Einbau gefunden wurde. Dies bedeutet, dass alle drei Doppelbindungen des trans-trans-Farnesols nach dem gleichen Biosyntheseschema aufgebaut werden.

In Formel 35 b steht die markierte Methylgruppe an C-11 des Farnesols in cis-Stellung zur Kette, während alle anderen Markierungen trans-Stellungen aufweisen. Die endständige Doppelbindung müsste demnach nach einem anderen Biosyntheseschema aufgebaut werden als die beiden anderen Doppelbindungen. Wir halten deshalb auch den Biosyntheseweg VIII für unwahrscheinlich.

Tritt die von Ruzicka [21 a] vorgeschlagene Umlagerung während der Biosynthese des γ-Bisabolen ein (vgl.Formelschema 3), so ergäbe sich folgendes Bild:



Aus den oben erwähnten Gründen glauben wir jedoch, alle diese Möglichkeiten ausschliessen zu können.

Der Beweis für unsere Annahme kann nur auf Grund weiterer Untersuchungen erfolgen.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. ALLGEMEINES

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° ca. ± 2°, darüber ± 3°. Die Siedepunkte bei Normaldruck wurden nach der Siwoloboff-Methode bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Siedepunkte bei reduziertem Druck wurden während der Destillation bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die spezifischen Drehungen wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter, Modell 141, die UV.-Spektren mit einem Beckman D.K.2-Spektrophotometer, die IR.-Spektren mit einem Beckman-IR-8-Spektrophotometer und die NMR.-Spektren mit einem Varian-A-60-NMR-Spektrometer aufgenommen. (Bei den NMR.-Spektren bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett). Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel (E.Thommen). Die Radioaktivitätsbestimmungen wurden von Herrn Dr. F. Kalberer im Isotopenlabor der Firma Sandoz A.G., Basel, ausgeführt. Die organischen Substanzproben wurden in Toluol-Scintillator gelöst und die Aktivität auf einem Tri-Carb (Packard) Liquid Scintillation Spectrometer, Modell 3375 durch Direktmessung bestimmt. (Zählausbeutebestimmung nach der Internal Standard Methode). Für die Radiochromatogramme wurde ein Packard Precision Ratemeter, Series 260 verwendet.

Für die Gaschromatographie diente ein Aerograph-Hyfi-Gaschromatograph, Modell 600 B, Trägergas N_2 (Abkürzung HyFi), ein F&M-Laboratory-Chromatograph, Modell 700, Trägergas He (Abkürzung F&M) oder ein Aerograph-1520-Gaschromatograph, Trägergas He (Abkürzung Ae 1520). Gasfluss, wenn nicht anders

angegeben 25 ml/Min.; Ret.-Zeit = Retentionszeit.

Es wurden folgende Säulen verwendet:

HyFi: 1) 5' x 1/4" Kupferkolonne, Füllmaterial: 5 % SE 30 auf 100/120 mesh Chromosorb W 8 d, aw (Abkürzung SE 30).

2) 5' x 1/4" Aluminiumkolonne, Füllmaterial: 10 % Carbowax 1500 auf 100/120 mesh alkalisch Celite (Abkürzung Carbowax 1500).

3) 10' x 1/4" Aluminiumkolonne, Füllmaterial: 10 % Apiezon L auf 120/140 mesh Chromosorb W 10 d, (Abkürzung Apiezon L).

F&M: 1) 6' x 1/4" Aluminiumkolonne, Füllmaterial 10 % Carbowax 20 M auf 60/80 mesh Chromosorb W, DMCS, aw (Abkürzung Carbowax 20M).

2) 6' x 1/4" Aluminiumkolonne, Füllmaterial: 10 % SE 30 auf 80/100 mesh Chromosorb W (Abkürzung SE 30).

3) 6' x 1/4" Aluminiumkolonne, Füllmaterial: 10 % Poly-m-Phenyläther (6-Ring) auf 60/80 mesh Chromosorb W, DMCS, aw (Abkürzung PPE).

Ae 1520: 1) 5m x 1/8" Glaskolonne, Füllmaterial: 3 % SAIB auf 60/80 mesh Chromosorb G, DMCS, aw (Abkürzung SAIB).

2) 5m x 1/8" Glaskolonne, Füllmaterial: 3 % OV 17 auf 60/80 mesh Chromosorb G, DMCS, aw (Abkürzung OV 17).

Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode [83] diente "Kieselgel 0,05 - 0,20 mm für die Chromatographie" der Firma Merck. Für die Dünnschichtchromatographie nach Stahl [84] wurde "Kieselgel G nach Stahl für die Dünnschichtchromatographie" der Firma Merck verwendet, wobei ungefähr 2 % Zinksilikat zugesetzt wurde. Die Flecken wurden im allgemeinen durch Bestrahlung mit UV-Licht (Apparat: Uvanalys der Fa. Hoerner, Wellenlängen 254 nm und 366 nm), durch J_2-Dämpfe, sowie nachfolgendes Besprühen mit einer Lösung von 3 % Vanillin-

0,5 % H_2SO_4, konz. -96,5 % Äthanol und kurzzeitiges Erwärmen auf 120 - 130° sichtbar gemacht [85].

Es wurden im Text folgende Abkürzungen verwendet:

DC = Dünnschichtchromatographie; (das Fliessmittel ist in Klammern angegeben)
GC = Gaschromatographie; LM = Lösungsmittel; Ae = Diäthyläther;
An = Aceton; Be = Benzol; Chf = Chloroform; Md = Methylenchlorid;
Alk = Äthanol; Me = Methanol; Pä = Petroläther;
Py = Pyridin; THF = Tetrahydrofuran; mMol = Millimol;
MG = Molekulargewicht; abs. = absolut.

Das für die Grignardreaktionen verwendete Mg wurde mit HCl zur Reaktion gebracht, mit H_2O, An und abs. Ae gewaschen, bei 120° getrocknet und im Exsikkator über P_2O_5 abgekühlt.

Für radioaktive Grignardreaktionen wurden sehr feine Mg-Späne verwendet, die ohne weitere Vorbehandlung in der Reibschale zerstossen wurden.

II. VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON γ-BISABOLEN

1. Dimethylcyclopropylcarbinol (64)

3,210 g Mg (132 mMol MG 24,312) wurden mit 15 ml abs. Ae bedeckt, worauf eine Lösung von 18,737 g frisch destilliertem CH_3J (132 mMol, MG 141,939; Sdp. 41,5 - 42°) in 30 ml abs. Ae während 30 Min. zugetropft wurde. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde das Reaktionsgemisch unter magnetischer Rührung 3,75 Std. am Rückfluss gekocht bis fast alles Mg gelöst war. Hierauf wurde eine Lösung von 10,094 g Cyclopropylmethylketon (63) (120 mMol, MG 84,119; Sdp. 110°/748 Torr) in 30 ml abs. Ae vorsichtig zugetropft und anschliessend 12 Std. bei Zimmertemp. gerührt.

Nach langsamer Zersetzung mit 100 ml gekühlter, gesättigter NH_4Cl-Lösung und zusätzlicher Sättigung mit NaCl wurde die Lösung 5 mal mit Ae extrahiert und die Ae-Extrakte 1 mal mit gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung, sowie 4 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillation des LM über eine Fraktionierungskolonne wurde das schwach gelbe Reaktionsprodukt bei Normaldruck über eine Kolonne destilliert.

Die Ausbeute betrug 85,8 % d.Th. Dimethylcyclopropylcarbinol (64) (= 10,330 g, 103 mMol, MG 100,162). Reinheit laut GC: 95 %.

Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert:

Sdp.123°/748 Torr, 52°/55 Torr [47]: 121-122° [86]: 123,4°/760 Tor
n_D^{27} 1,4297 [47]: n_D^{20} 1,4342 [86]: n_D^{20} 1,4337
d_{27}^{27} 0,882 [86]: d_4^{20} 0,8842

Reinheit laut GC: 99,3 % (HyFi/SE 30, Kolonnentemp. 45°, Ret.-Zeit 1,8 Min.).

$C_6H_{12}O$ (100,162) Ber. C 71,95 H 12,08 % Gef. C 70,95 H 12,15 %

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 0,35 ppm (m, breit, 4H, Cyclopropyl-CH_2); 0,90 ppm (m, breit, 1H, Cyclopropyl-CH); 1,18 ppm (s, 6H, 2 x CH_3); 1,55 ppm (s, breit, 1H, OH).

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3400 (breit), 1160 (breit), (OH); 3085, 3005, 2935, 1470, 1022, 850, 828 (Cyclopropyl); 2975, 2880, 1470, 1380, 1370 (geminale Dimethylgruppierung); 1238, 1205, 1180 (Schulter), 1055, 962, 920 und 695 cm^{-1}. Beim Verdünnen mit CS_2 treten HO-Absorptionen bei 3610 (scharf), 1315 und 1117 cm^{-1} auf.

2. 5-Jod-2-methyl-2-penten (75)

Bei einem Ansatz zur Herstellung von Dimethylcyclopropylcarbinol wurde ein 40-proz. Ueberschuss von Methylmagnesiumjodid verwendet und das Reaktionsgemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Neben 39 % d.Th. Dimethylcyclopropylcarbinol (64) konnten 10,1 % d.Th. 5-Jod-2-methyl-2-penten (75) aus dem Destillationsrückstand isoliert werden.

Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert:

Sdp. 62°/35 Torr, 174°/748 Torr [48]: 65-66°/7 Torr

n_D^{24} 1,540

Reinheit laut GC: 99,7 % (F&M/Carbowax 20 M, Kolonnentemp. 87°, Gasfluss 35 ml/Min., Ret.-Zeit 8,2 Min.).

$C_6H_{11}J$ (210,058) Ber. C 34,31 H 5,28 % Gef. C 35,71 H 5,53 %

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1670, 830 (trisubstituierte Doppelbindung); 1428, 1167 (CH_2J); 2970, 2880, 1445, 1380 (CH_3); 2930, 2915, 2860, 1445 (CH_2); 1250, 1212, 1090 und 985 cm^{-1}.

3. 5-Brom-2-methyl-2-penten (65)

7,130 g Dimethylcyclopropylcarbinol (64) (71,2 mMol, MG 100,162; Reinheit 88 %) wurden in Eis gekühlt, 17 ml eisge-

kühlte 48-proz. HBr zugegeben und 25 Min. bei 10 - 15° geschüttelt. Die HBr-Phase wurde abdekantiert, das Bromid mit 100 ml Ae verdünnt, 1 mal mit gesättigter NaCl-Lösung, 1 mal mit 5-proz. $NaHCO_3$-Lösung, 1 mal mit gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung und 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM über eine Kolonne abdestilliert. Destillation im Hickmann-Apparat bei 61°/55 Torr gab 78,7 % d.Th. 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (9,140 g, 56 mMol, MG 163,063), das laut GC eine Reinheit von 98 % besass.

Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert:

Sdp. 150°/750 Torr [47]: 84 - 85°/84 Torr
n_D^{24} 1,4780 [47]: n_D^{20} 1,4758
d_{27}^{27} 1,213
Reinheit laut GC 99,3 % (HyFi/SE 30, Kolonnentemp. 54°, Ret.-Zeit 3,3 Min.).

$C_6H_{11}Br$ (163,063) Ber. C 44,19 H 6,80 % Gef. C 44,32 H 6,82 %

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1670, 832 (trisubstituierte Doppelbindung); 1270, 640, (CH_2Br); 2965, 1443, 1380 (CH_3); 2930, 2915, 2860, 1443, (CH_2); 1350, 1305, 1205, 1095, 985, 928, 865, 770 und 745 cm^{-1}.

4. 5-Chlor-2-methyl-2-penten (76) und 2,5-Dichlor-2-methyl-pentan (77)

3,441 g Dimethylcyclopropylcarbinol (64) (34,3 mMol, MG 100,162; Reinheit 97 %) wurden unter Eiskühlung 15 Min. mit 17 ml verdünnter HCl (HCl konz.-H_2O (1:1)) geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Pentan extrahiert, die Pentanphasen 1 mal mit gesättigter NaCl-Lösung, 1 mal mit 5-proz. $NaHCO_3$-Lösung und 2 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Abdestillation des LM im Kugelrohr bei Normaldruck destilliert. Es wurden 2,930 g 5-Chlor-2-me-

thyl-2-penten (76) (24,7 mMol, MG 118,607; 72,1 % d.Th.) gewonnen, das im GC eine Reinheit von 96 % aufwies.

Zur Aufnahme der Spektren wurde zweimal im Kugelrohr destilliert:

Sdp. 133°/750 Torr [50]: 131 - 133°

Reinheit laut GC 99 % (F&M/SE 30, Kolonnentemp. 92°, Ret.-Zeit 4 Min.).

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3020 (Schulter), 1670, 835 (trisubstituierte Doppelbindung); 1240, 720, 655 (CH_2Cl); 2960, 1440, 1378 (CH_3); 2925, 2915, 2860, 1440, (CH_2); 1350, 1315, 1295, 1103, 985, 937, 773 und 755 cm^{-1}.

Bei Umsetzung von 200 mg Dimethylcyclopropylcarbinol (64) (2 mMol, MG 100,162) mit 0,9 ml konz. HCl wurden nach Auftrennung an einer 60-fachen Kieselgelsäule (Pentan) 88 mg 2,5-Dichlor-2-methyl-pentan (77) (0,56 mMol, MG 155,068; 28 % d.Th.) vom Sdp. 66°/18 Torr isoliert [50]: 66,5 - 67°/18 Torr). Reinheit laut GC 99 % (F&M/SE 30, Kolonnentemp. 88°, Ret.-Zeit 10,8 Min.).

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,59 ppm (s, 6H, 2 x CH_3); ca. 1,9 ppm (m, 4H, C-3, C-4); 3,55 ppm (t, J = 5,5 Hz, 2H, $-CH_2-Cl$).

IR.-Spektrum (CCl_4) u.a. Banden bei: 1425, 1250, 693, 653, (CH_2-Cl); 860 (CCl); 2980, 2955, 1443, 1385, 1370 (geminale Dimethylgruppierung); 2920, 2860, 1465 (CH_2); 1315, 1285 und 1110 cm^{-1}.

5. 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66)

1,327 g Mg (54,6 mMol) wurden mit einer Lösung von 8,900 g 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (54,6 mMol, MG 163,063; Reinheit 98 %) in 30 ml abs. Ae unter N_2 während einer halben Std. versetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde

5,5 Std. unter Rückfluss gekocht bis fast alles Mg gelöst war. Bei mechanischer Rührung wurde zum gekühlten Grignard-Reagens eine Lösung von 2,164 g frisch destilliertem Acetaldehyd (49,1 mMol, MG 44,054; Sdp. 21°) in 10 ml abs. Ae langsam zugetropft, wobei die Temp. nicht über 10° stieg. Es wurde über Nacht gerührt, anfangs bei Eis-Kochsalz-Kühlung, später bei Zimmertemp. Nach vorsichtigem Zutropfen von 40 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung wurde die Lösung zusätzlich mit NaCl gesättigt und 3 mal mit Ae extrahiert. Die Ae-Phasen wurden 2 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillation des LM am Rotationsverdampfer wurde im Hickmann-Apparat bei 65 - 66°/13 Torr destilliert, wobei 5,454 g 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) (42,6 mMol, MG 128,216; 86,5 % d.Th.) erhalten wurden. Reinheit laut GC 87,2 %. Laut DC ((Ae) Rf 0,53; (Md) Rf 0,13; (Be-Ae 1:1) Rf 0,47) enthielt das Produkt noch Kohlenwasserstoffe, die jedoch bei der Weiterverarbeitung nicht störten.

Zur Analyse wurde die Substanz an einer 60-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt und anschliessend nochmals destilliert:

Sdp. 169,4°/750 Torr [51]: 76,5 - 77°/14 Torr
n_D^{24} 1,4460 [51]: n_D^{20} 1,4481 [52]: n_D^{20} 1,4495
d_{27}^{24} 0,8512 [52]: d_{20}^{20} 0,8588

Reinheit laut GC 99 % (F&M/SE 30, Kolonnentemp. 72°, Ret.-Zeit 6,75 Min.).

$C_8H_{16}O$ (128,216) Ber. C 74,94 H 12,58 % Gef. C 74,90 H 12,60 %

NMR.-Spektrum: s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3360, 1125, (OH); 1670, 830 (trisubstituierte Doppelbindung); 2965, 2880, 1450, 1380 (CH_3); 2920, 2860, 1450 (CH_2); 1175, 1075, 990, 955, 938, 908 und 860 cm^{-1}. Beim Verdünnen mit CS_2 treten weitere HO-Absorptionen bei 3610, 1250 und 1090 cm^{-1} auf.

6. 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67)

Zu einer Lösung von 7,626 g p-Toluolsulfochlorid (40 mMol , MG 190,650) (gereinigt an basischem Al_2O_3, Akt. I (Ae), getrocknet über P_2O_5) in 30 ml abs. Py wurden 3,205 g 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) (25 mMol, MG 128,216; Reinheit 87,2 %) zugegeben und 3,5 Std. bei Zimmertemp. magnetisch gerührt. Hierauf wurde Eis zugegeben, 3 mal mit Ae extrahiert, die Ae-Phasen 3 mal mit 2N HCl gewaschen, 1 mal mit H_2O, 2 mal mit 5-proz. $NaHCO_3$-Lösung, 3 mal mit H_2O und über Na_2SO_4 getrocknet. Das LM wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rohextrakt wurde an einer 30-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt. Es wurden so 5,654 g 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67) (20 mMol, MG 282,405; 80 % d.Th.) gewonnen, das laut DC ((Md), Rf 0,45 - 0,48, UV-aktiv) einheitlich war.

Zur Analyse wurde 12 Std. bei 25°/0,01 Torr getrocknet.

Sdp. > 80° (Zersetzung)
n_D^{24} 1,5054
d_{27}^{24} 1,082

$C_{15}H_{22}O_3S$ (282,405) Ber. C 63,81 H 7,85 % Gef. C 63,95 H 7,97 %

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1665, 817 (trisubstituierte Doppelbindung); 3070, 1600, 1497, 1450 (Aromat); 817 (p-disubstituierter Aromat); 1360, 1178 (SO_3); 1100 (Ar-S); 2980, 1450, 1380 (Schulter) (CH_3); 2930, 2865, 1450 (CH_2); 1310, 1295, 1213, 1190 (stark), 1120, 1075, 1022, 915, 900, 850, 772, 735, 687 und 665 cm^{-1}. Beim Verdünnen mit CH_2Cl_2 verschieben sich die SO_3-Absorptionen nach 1355 und 1176 cm^{-1}.

7. 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68)

5,654 g reines 6-Methyl-5-hepten-2-tosylat (67) (20 mMol), MG 282,405) wurden zu einer Lösung von 56,280 g NaJ (375 mMol), MG 149,894) (getrocknet 2 Std. bei 50°/0,01 Torr) in 220 ml

wasserfreiem An zugegeben und 21 Std. bei Zimmertemp. unter Lichtausschluss geschüttelt, wobei Na-Tosylat ausfiel und die Lösung sich dunkelgelb färbte. Nach Zugabe von wenig Wasser wurde die Lösung 3 mal mit Pentan extrahiert, die Pentanphasen 2 mal mit gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung und 2 mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Chromatographie an einer 34-fachen Kieselgelsäule (Md) ergab laut DC ((Pn) Rf 0,72) und GC einheitliches 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68). Die Ausbeute betrug nach Trocknen während 6 Std. bei 25°/0,01 Torr unter Lichtausschluss 4,158 g (17,45 mMol, MG 238,112; 87,3 % d.Th.).

Sdp. ca. 195° (Zersetzung).
n_D^{24} 1,5053
d_{27}^{24} 1,3404

Reinheit laut GC: 99 % (HyFi/SE 30, Kolonnentemp. 108°, Ret.-Zeit 3,5 Min.).

$C_8H_{15}J$ (238,112) Ber. C 40,35 H 6,35 % Gef. C 40,54 H 6,47 %

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3030, (Schulter), 1675, 827 (trisubstituierte Doppelbindung); 2970, 1448, 1380 (CH_3); 2920, 2865, 1448 (CH_2); 1236, 1200, 1185, 1143, 1118, 1084, 990, 975, 905, 850, 770 und 750 cm^{-1}.

8. Äthyltriphenylphosphoniumjodid (78)

1,476 g 6-Jod-2-methyl-2-hepten (68)(6,2 mMol, MG 238,112; Reinheit 99 %) und 1,626 g Triphenylphosphin, Fluka puriss., (6,2 mMol, MG 262,292) wurden in 15 ml abs. Ae gelöst und im Bombenrohr eingeschmolzen. Die Reaktion wurde im Schüttelautoklaven bei 130° während 16 Std. durchgeführt. Beim Abkühlen erstarrte das viskose Reaktionsgemisch. Die überstehende Ae-Phase wurde abdekantiert und das Phosphoniumsalz vier mal aus Md-Essigester umkristallisiert. Mit Essigester färbte sich die sonst farblose Lösung immer leicht gelb. Es wurden 2,304 g

kristallisiertes Äthyltriphenylphosphoniumjodid (78) (5,52 mMol, MG 418,258; 89 % d.Th.) und nicht wie erwartet 2-(6-Methyl-5-hepten-)-triphenylphosphoniumjodid (69) isoliert. Smp. 170,5 - 171,5° ([54a]: 167 - 167,5°).

Zur Analyse wurde 12 Std. über P_2O_5 bei 25°/0,01 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{20}PJ$ (418,258) Ber.C 57,43 H 4,82 J 30,3 P 7,4 %
Gef.C 57,35 H 4,89 J 29,5 P 7,8 %

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,40 ppm (d, J_{P-CH_3} = 21 Hz; t, J = 7,5 Hz; 3H, CH_3); 3,70 ppm (d, J_{P-CH_2} = 12 Hz; q, J = 7,5 Hz; 2H, CH_2); ca. 7,7 ppm (m, 15H, Aromat).

IR.-Spektrum (KBr) u.a. Banden bei: 3060, 3025, 3000, 1590, 1488, 1440, 1190, 1165, 1115, 1030, 1000, 750, 740, 735, 695 (Aromat); 1440, 1380, 1030 (CH_3); 2900, 2870, 1440 (CH_2); 1115, 780 (PC); 2805, 1340, 1320, 670 cm^{-1}.

9. 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) und 4-Methyl-cyclohexanon (73)

In einem 2 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit mechanischer Rührung, Intensivkühler (An-Trockeneis), der mit einem $CaCl_2$-Rohr verschlossen war, und einem Gaseinleitungsrohr, wurden 200 ml abs. Ae vorgelegt. In den auf -77° gekühlten Reaktionskolben wurden über eine mit festem KOH gefüllte Waschflasche ungefähr 600 ml NH_3 aus der Bombe hineindestilliert. Nach Entfernung der An-Trockeneis-Kühlung wurden 32,8 g p-Kresolmethyläther (72), Fluka purum (268 mMol, MG 122,168) zugegeben. Nach 10 Min. wurden 9,2 g gereinigtes Li (Li-Draht, gewaschen mit Pä, mit Alk zur Reaktion gebracht, mit abs. Ae zweimal gewaschen, unter abs. Ae geschnitten) (1,325 mMol, MG 6,939) in kleinen Stücken während 10 Min. vorsichtig zugegeben. Die Lösung wurde hiebei tiefblau. Unter starker Rührung wurde 12 Min. reagieren gelassen und anschliessend während 18 Min. 110 ml abs. Alk zugetropft. Es wurde weitere 14 Min. gerührt bis die Blaufärbung verschwand. Das Reaktionsgemisch wurde in einen

Rundkolben umgeleert und das Ammoniak am Rotationsverdampfer während 25 Min. vorsichtig abgesaugt. Nach Zugabe von 300 g Eis und soviel Wasser, wie zur Lösung des ausgefallenen LiOH nötig war, wurde die Lösung mit NH_4Cl gesättigt. Es wurde dreimal mit Ae extrahiert, die Ae-Extrakte wurden zweimal mit gesättigter NH_4Cl-Lösung neutralgewaschen und ohne Trocknen am Rotationsverdampfer auf ungefähr 50 ml konzentriert. Hierauf wurden 9,5 g Oxalsäure (105 mMol, MG 90,038) in 50 ml Wasser zugegeben und über Nacht bei Zimmertemp. magnetisch gerührt.

Die Ätherphase wurde abdekantiert, die wässerige Phase mit NaCl gesättigt (wobei allerdings Oxalsäure ausfiel) und zweimal mit Ae extrahiert. Die Ae-Extrakte wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung, dreimal mit 5-proz. $NaHCO_3$-Lösung und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Nach Destillation bei 64 - 65°/15 Torr wurden 22,104 g 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) (200 mMol, MG 110,157; 74,7 % d.Th.) gewonnen, das laut GC (HyFi/Apiezon L, Kolonnentemp. 130°, Gasfluss 14 ml/Min; Ret.-Zeit 14,0 Min.) und NMR.-Spektrum 84 % rein war. Neben 0,6 % p-Kresolmethyläther (72) (Ret.-Zeit 18,9 Min.) und 2 % 4-Methyl-2-cyclohexen-1-on (Ret.-Zeit 14,0 Min.) wurden 13 % 4-Methyl-cyclohexanon (73) (Ret.-Zeit 12,1 Min.) festgestellt. Im DC ((Md) Rf 0,27) war die Substanz einheitlich.

Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert:

Sdp. 64 - 65°/15 Torr [57]: 36°/4 Torr
n_D^{25} 1,4662 [57]: n_D^{21} 1,4693
d_{27}^{25} 0,962

$C_7H_{10}O$ (110,157) Ber. C 76,32 H 9,15 % Gef. C 75,73 H 9,24 %

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,80 ppm (m, 3H, CH_3); ca. 2,45 ppm (m, 4H, C-5, C-6); ca. 2,82 ppm (m, 2H, C-2); 5,45 ppm (m, 1H, C-3). Bei Verunreinigung mit 4-Methyl-2-cyclohexen-1-on sind zusätzlich folgende Signale erkennbar: 1,02 ppm

(d, J = 5,5 Hz, 3H, CH_3); 6,03 ppm (d, J = 10 Hz, 1H, C-2); 6,83 ppm (m, 1H, C-3). Die Methylgruppe der Verunreinigung 4-Methyl-cyclohexanon (73) scheint ebenfalls bei 1,02 ppm als Dublett J = 5,5 Hz aufzutreten.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1720 (β,γ-unges.CO); 2960 1440, 1380 (schwach) (CH_3); 2920, 2860, 1440 (CH_2); 1410 (CH_2CO); 890 (CH_2-Ring); 3020, 1675 (Schulter), 780 (trisubstituierte Doppelbindung); 1335, 1285, 1240, 1195, 1120 und 1055 cm^{-1}.

UV.-Spektrum (Alk) Absorptionen bei: 194 nm (log ε = 3,80); 279 nm (log ε = 2,144); keine Absorption bei 223 nm.

140 mg 4-Methyl-3-cyclohexen -1-on (74) (1,27 mMol, MG 110,157, enthielt laut GC 76 % = 0,95 mMol 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) und 24 % = 0,32 mMol 4-Methyl-cyclohexanon (73)) in 25 ml Alk wurden mit 3o mg 10 % Pd-C (= 2 % Katalysator) versetzt und 5 Min. hydriert. Die H_2-Aufnahme betrug 23,0 ml (entspricht 0,92 mMol). Nach Filtrierung und Abdestillation des LM über eine Vigreuxkolonne wurde das entstandene 4-Methyl-cyclohexanon (73) gaschromatographisch untersucht. Es konnte nur ein Peak festgestellt werden (F&M/SE 30, Kolonnentemp. 68°, Ret.-Zeit 6 Min.). Das Edukt zeigte zwei Peaks (Ret.-Zeit 6 Min. und 7,6 Min.). Wurden Edukt und 4-Methyl--cyclohexanon (73) gemischt, so vergrösserte sich der Peak bei Ret.-Zeit 6 Min.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1715 (CO); 2950, 2870, 1460, 1380 (CH_3); 2920, 2850, 1460 (CH_2); 1420 (CH_2CO); 905 (CH_2-Ring); 1330, 1250, 1185, 1165, 1120, 1095, 1055, 1005 und 985 cm^{-1}.

III. SYNTHESE VON α-BISABOLOL

1. Reinigung und Ozonisierung von trans-β-Terpineol

1.1. trans-β-Terpineol (80)

1 kg käufliches Terpineol (Fluka purum), das laut GC (HyFi/Carbowax 1500, Kolonnentemp. 180°) 85 % α-Terpineol (Ret.-Zeit 3,4 Min.), 13 % β-Terpineol (Ret.-Zeit 2,6 Min.) und 2 % einer Verbindung, die eventuell Terpinelol-(1) sein könnte (Ret.-Zeit 2,2 Min.) enthielt, wurde sechsmal über eine 1 m lange Vigreuxkolonne bei 80 - 100°/13 Torr destilliert, wobei sich in den ersten Fraktionen Terpinelol-(1) und in den mittleren Fraktionen β-Terpineol anreicherten. Es konnten so 4,2 g β-Terpineol mit einer Reinheit von 80 % gewonnen werden.

Reinigung an einer 200-fachen Kieselgelsäule (Md, Md-Me-99:1, 98:2, 95:5) gab hauptsächlich Mischfraktionen und nur 20 % der chromatographierten Substanzmenge konnte als reines trans-β-Terpineol (80) gewonnen werden, das im DC (Chf-Md-(95:5)) einen Rf-Wert von 0,41 aufwies. Nach Trocknen während 12 Std. bei 25°/0,01 Torr kristallisierte die Substanz im Kühlschrank.

Smp. 26,5 - 28°	[68] 32 - 33°
n_D^{28} 1,473	[Beilstein, Syst.Nr. 507]
	n_D^{20} 1,4747

$C_{10}H_{18}O$ (154,254) Ber. C 77,86 H 11,76 % Gef. C 77,61 H 11,76 %

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,22 ppm (s, 3H, C-7-CH_3); 1,73 ppm (t, J = 1 Hz, 3H, C-10-CH_3); 1,4 - 1,9 ppm (10H, 4 x CH_2, CH, OH); 4,71 ppm (q, J = 1 Hz, 2H, C=CH_2).

IR.-Spektrum (CS_2) u.a. Banden bei: 3595, 3470 (breit), (OH); 2955, 2855, 1362 (CH_3); 2920, 2835 (CH_2); 3080, 3065, 1642, 885 (sehr stark) (C=CH_2); 1150, 1100, 1000, 950, 930, 909 cm^{-1} (spezifisch für trans-β-Terpineol).

1.2. trans-1-Methyl-4-acetyl-cyclohexan-1-ol (81)

857 mg trans-β-Terpineol (80) (5,55 mMol, MG 154,254, Reinheit 80 %) wurden in 80 ml Md gelöst und bei -77° während 37 Min. ozonisiert (entspricht 13,9 mMol O_3, 2,5 Aequivalente) bis laut DC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war und die Lösung eine tiefblaue Färbung aufwies. Durch die Lösung wurde während einer Std. N_2 geleitet bis die Abgase KJ-Stärkepapier nicht mehr färbten und die blaue Farbe verschwunden war. Das LM wurde am Rotationsverdampfer zum Grossteil abdestilliert. Nach vorsichtiger Zugabe von 55 ml 50 %-iger Essigsäure und 15,3 g Zn (23,4 mMol, MG 65,37) bei -10° wurde das Reaktionsgemisch während 6 Min. bis zur negativen Reaktion mit KJ-Stärkepapier geschüttelt und hierauf mit konz. $NaHCO_3$-Lösung sehr vorsichtig neutralisiert. Die Reaktionslösung wurde 4,5 Tage im Kutscher-Steudel-Apparat mit Md extrahiert. Nach Abdestillation des LM konnten 811,5 mg brauner Rohextrakt gewonnen werden, der neben trans-1-Methyl-4-acetyl-cyclohexan-1-ol (81) im DC (Ae, Rf 0,42; Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure zitronengelb) noch mindestens neun Verunreinigungen sowie Bahnen zeigte.

Reinigung an einer 300-fachen Kieselgelsäule (Ae) gab 217 mg trans-1-Methyl-4-acetyl-cyclohexan-1-ol (81) (1,39 mMol, MG 156,227, 25 % d.Th.). Die Verbindung ist sehr flüchtig, der Gewichtsverlust beim Trocknen bei 25°/12 Torr während 30 Min. betrug 50 %. Wegen Substanzmangel wurden nur NMR.- und IR.-Spektrum aufgenommen.

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,25 ppm (s, 3H, C-1-CH_3); 1,3 - 2,0 ppm (m, 8H, 4 x CH_2); 2,05 ppm (s, 1H, OH); 2,17 ppm (s, 3H, CH_3CO); ca. 2,2 ppm (m, 1H, CH).

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3430 (breit), 1120 (OH); 1700 (intermolekulare H-Brücke an ges. CO); 2960, 2870, 1443, 1375 (CH_3); 1424, 1355 (CH_3CO); 2925, 2850, 1443, (CH_2); 910 (CH_2-Ring); 1310, 1255, 1230, 1195, 1150, 1015, 985, 955, 935 875, 820 und 620 cm^{-1}. Beim Verdünnen mit CCl_4 wandert die Carbonylabsorption von 1700 nach 1715 cm^{-1} und die HO-Absorption

von 1120 nach 1105 cm^{-1}. Neue HO-Absorptionen treten bei 3520 und 1215 cm^{-1} auf.

2. Umsetzung von Isopren und Methylvinylketon nach Diels-Alder

2.1. Isomerengemisch von 4-Methyl- und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und (84)

Im Autoklaven mit Glaseinsatz wurden 18,75 g Isopren (82) (Fluka, puriss.) (275 mMol, MG 68,119), 17,55 g gereinigtes (vgl. [87]) und destilliertes Methylvinylketon (83) (Fluka, puriss.) (250 mMol, MG 70,092; Sdp. 30 - 31°/112 Torr) und 500 mg Hydrochinon (4,5 mMol, MG 110,114) während 3 Std. unter Schütteln bei 120 - 140° umgesetzt. Der Anfangsdruck von 6,2 Atm. sank während der Reaktion auf Normaldruck. Destillation des Reaktionsproduktes bei 87,5 - 88,2°/15,5 Torr gab 27,315 g eines Isomerengemisches von 4-Methyl- und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und (84) (197,5 mMol, MG 138,211; 79 % d.Th.). Laut DC war die Substanz einheitlich (Pä-Ae-(75:25), Rf 0,5; Be-Ae-(1:1), Rf 0,63; Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure zitronengelb). Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert.

Sdp. 87,5 - 88,2°/15,5 Torr [59]: 85 - 86°/13 Torr
n_D^{27} 1,4659 [58][60]: n_D^{20} 1,4710
d_{27}^{27} 0,931 [58]: d_4^{20} 0,9385

Reinheit laut GC 98,8 % (HyFi/Carbowax 1500, Kolonnentemp. 130°, Ret.-Zeit 12,1 Min.; HyFi/Apiezon L, Kolonnentemp. 162°, Gasfluss 14 ml/Min., Ret.-Zeit 10,0 Min.; F&M/SE 30, Kolonnentemp. 104°; Ret.-Zeit 5,8 Min.; F&M/Carbowax 20 M, Kolonnentemp. 104°; Ret.-Zeit 11,0 Min.). Die beiden Isomeren wurden hiebei nicht aufgetrennt.

$C_9H_{14}O$ (138,211 Ber. C 78,21 H 10,21 % Gef. C 79,41 H 10,51 %

NMR.- und IR.-Spektrum sind identisch mit den in Kap. A.III.6. beschriebenen Spektren für (+)-(1R)- und (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79).

Semicarbazon Smp. 148 - 149° (Alk)
2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 115 - 118° (Alk)
Lit. hiezu vgl. Kap. A.III.3.

2.2. Abbau des Isomerengemisches 4-Methyl- und 3-Methyl-1--acetyl-3-cyclohexen (79) und (84)

In einem Fraktionierungsaufsatz, der mit Hilfe eines Heizbandes auf 350 - 360° geheizt werden konnte, wurden 1,2 g Pd-C gefüllt. Der Katalysator wurde bei der genannten Temperatur am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Hierauf wurden 1g Isomerengemisch (79) und (84) (7,2 mMol, MG 138,211) über den auf 350 - 360° geheizten Katalysator in eine mit Wasser gekühlte Vorlage destilliert (Badtemp. 240°), wobei gegen Ende der Destillation leichtes Wasserstrahlvakuum (100 Torr) angelegt wurde. Die Dehydrierungsprodukte 88 und 89 (742 mg) wurden 4 Std. mit 12 ml 6-proz. HNO_3 unter Rückfluss gekocht, die wässerige Phase wurde abpipettiert und der Rückstand mit 25 ml H_2O gewaschen. Hierauf wurde eine Lösung von 276 mg NaOH (6,9 mMol) in 2 ml H_2O zugegeben und unter magnetischer Rührung auf 80° erhitzt. Nach Zugabe von 2,22 g festem $KMnO_4$ (14 mMol) wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 2 ml Me wurde der entstandene Braunstein abfiltriert und mit 20 ml heissem Wasser gewaschen. Die wässerige Phase wurde nahezu zum Sdp. erhitzt und mit 5 ml 20-proz. H_2SO_4 angesäuert. Nach Abkühlen der Lösung kristallisierte das entstandene Säurengemisch. Nach Trocknen bei 25°/12 Torr über Ca Cl_2 konnte bei 300 - 310°/745 Torr sublimiert werden (Stäbchen).

Die Ausbeute an Terephthalsäure-, Isophthalsäuregemisch (90 und 91) betrug 336 mg (2,0 mMol, MG 166,136; 27,8 % d.Th.)

Nachdem keine einfache Möglichkeit, die beiden Säuren zu trennen, gefunden werden konnte, wurden sie mit CH_2N_2 in die Dimethylester übergeführt.

Unter Eiskühlung und magnetischer Rührung wurde das in abs. Ae aufgeschlämmte Säurengemisch 90 und 91 (98 mg, 0,6

mMol) mit ungefähr äquivalenter Menge CH_2N_2 in abs. Ae versetzt, wobei die Säuren in Lösung gingen. Die erhaltene Lösung sowie ebenso hergestellter reiner Terephthalsäuredimethylester (92) und Isophthalsäuredimethylester (93) wurden gaschromatographisch untersucht (F&M/Carbowax 20 M, Kolonnentemp. 185°), wobei für Terephthalsäuredimethylester (92) eine Ret.-Zeit von 10,2 Min. und für Isophthalsäuredimethylester (93) eine Ret.-Zeit von 11,6 Min. gefunden wurde.

Es wurde ein Verhältnis von ungefähr 70 % Terephthalsäuredimethylester und 30 % Isophthalsäuredimethylester festgestellt.

Es kann daher angenommen werden, dass in dem ursprünglichen Gemisch von 4-Methyl- und 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) und (84) ebenfalls ein Verhältnis von ungefähr 7:3 vorliegt.

3. Racemisches 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79)

3.1. (+)-(4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'--yl-)-3-penten-2-ol (87 R)

In einem 1 l Sulfierkolben, der mit mechanischer Rührung, Thermometer und Rückflusskühler mit $CaCl_2$-Rohr ausgestattet war, wurden 86,6 g (+)-Limonen, (Fluka purum) (85 R) (636 mMol, MG 136,238; $[\alpha]_D^{24}$ = + 118° (c = 1,15, Chf)), 7,7 g Chloral (Fluka puriss.) (86) (522 mMol, MG 147,389) in 100 ml Pä vorgelegt und auf -5° gekühlt. Unter starker Rührung wurden während einer Std. 10 g pulverisiertes $AlCl_3$ (75 mMol , MG 133,340) unter Feuchtigkeitsausschluss so zugegeben, dass die Temp. nicht über -5° stieg. Besonders zu Beginnwurde heftige Reaktion festgestellt. Die Lösung verfärbte sich über gelb nach orange und braun und wurde sehr zähflüssig. Nach vorsichtiger Zugabe von 100 ml H_2O, wobei starke Erwärmung und teilweise Entfärbung auftrat, wurde mit 100 ml Md verdünnt und die entstandenen Polymeren über Celite abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mehrmals mit Md gewaschen, die vereinigten or-

ganischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Das LM, sowie unreagiertes Chloral und ein Grossteil des unreagierten Limonen wurden am Rotationsverdampfer bei 90°/ 12 Torr während 6 Std. abdestilliert. Es wurden 124 g Rohextrakt (428 mMol, MG 283,627; 82,2 % d.Th.) gewonnen, der im DC neben (+)-(4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl)-3-penten_2-ol (87 R) und etwas Limonen noch mindestens 10 Verunreinigungen zeigte, zwei davon in beträchtlicher Menge.

Da die Nebenprodukte bei der Weiterverarbeitung nicht störten, wurde der Rohextrakt ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Bei einem Ansatz wurde der Rohextrakt bei 133 - 134°/ 0,05 Torr destilliert. Das Destillat (45,4 % d.Th.) wurde anschliessend an einer 40-fachen Kieselgelsäule (Pentan-Ae-(99:1)) aufgetrennt. Zwei Substanzen konnten rein isoliert werden: Ein Doppelbindungsisomeres von (+)-(4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1-yl)-3-penten-2-ol (87 R) wies im DC (Pentan-Ae-(9:1)) einen Rf von 0,29 auf (Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure blau).

Smp. 125 - 126,5° (sublimiert)
$[\alpha]_D^{25}$ = + 27,8° (c = 0,848, Chf)

$C_{12}H_{17}Cl_3O$ (283,627) Ber. C 50,81 H 6,04% Gef. C 51,11 H 6,23%

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (KBr) u.a. Banden bei: 3280 (breit), 1280, 1110 (OH); 3020, 1660, 825 (Kette), 810 cm^{-1} (Ring) (trisubstituierte Doppelbindung); 2970, 2860, 1440, 1380 (CH_3); 2930, 2850, 1440 (CH_2); 920, 905 (CH_2-Ring); 860 (C-C-Ring); 780 (CCl_3); 1300, 1150, 1050, 1015, 990, 960 und 643 cm^{-1}. Bei Aufnahme des Spektrums in $CHCl_3$ wandern die HO-Absorptionen von 3280 nach 3360 cm^{-1} und von 1110 nach 1100 cm^{-1}. Die Bande bei 1280 cm^{-1} verschwindet und bei 3580 cm^{-1} (OH) tritt eine neue Bande auf.

4'-Isopropenyl-1'-methyl-2'-(2,2,2-trichloräthan-1-ol-)--6'-cyclohexen (94) wies im DC (Pentan-Ae-(9:1), Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure dunkelviolett) einen Rf von 0,40 auf. Die Substanz konnte nicht kristallisiert werden. Es wurde deshalb keine Analyse gemacht.

Sdp.> 230°/745 Torr (Zersetzung)
n_D^{23} 1,5248

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3460 (breit), (OH); 3080 (schwach); 1645 (mittel); 890 (mittel) ($C=CH_2$); 3005 (schwach); 1645, 810 (stark) (trisubstituierte Ring-Doppelbindung); 780 (CCl_3); 2960, 2860, 1440, 1380 (CH_3); 2920, 2840, 1440 (CH_2); 920 (Schulter); 905 (CH_2-Ring); 1290, 1155, 1090, 1050 und 1020 cm^{-1}.

3.2. (-)-(4'S)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen--1'-yl-)-3-penten-2-ol (87 S)

Aus 83,1 g (-)-Limonen, Fluka purum (85 S) (610 mMol, MG 136,238; $[\alpha]_D^{25}$ = -106°, (c = 1,26, Chf)), 74 g Chloral (Fluka puriss.)(86) (502 mMol, MG 147,389) in 100 ml Pä und 9,3 g pulverisiertem $AlCl_3$ (70 mMol, MG 133,340) wurde auf die gleiche Art 129,9 g stark verunreinigter Rohextrakt (458 mMol , MG 283,627, 91,1 % d.Th.) gewonnen, der im DC neben (-)-(4'S)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)--3-penten-2-ol (87 S) die gleichen Verunreinigungen aufwies wie unter 3.1. beschrieben. Der Rohextrakt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

3.3. 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79)

a) 123 g Rohextrakt, der (+)-(4'R)-1,1,1-Trichlor-4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)-3-penten-2-ol (87 R) enthielt, wurde mit 1,5 l 1N NaOH während 2,5 Std. bei 35° und während weiterer 1,5 Std. bei 82 - 88° unter starkem Rühren hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde nach Sättigung mit NaCl drei-

mal mit Md extrahiert, die Md-Phase zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der braune Rohextrakt wurde über eine 1 m lange Drehbandkolonne bei einer Tourenzahl von 1000 Umdrehungen pro Min. destilliert. Die Fraktionen vom Sdp. 66 - 72°/7 Torr wurden anschliessend an einer 100-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt und nochmals im Kugelrohr bei 60°/12 Torr destilliert.

Die Ausbeute betrug 3,080 g nahezu reines 4-Methyl-1--acetyl-3-cyclohexen (79) (22,3 mMol, MG 138,211; 4,3 % d. Th. bezogen auf Chloral). Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert. Reinheit laut GC 99 % (verwendete Kolonne vgl. Kap. B. III.2.1).

Sdp. 215°/739 Torr (Zersetzung) [59]: 85 - 86°/13 Torr
n_D^{27} 1,4661 [58][60]: n_D^{20} 1,4710
d_{24}^{27} 0,9350 [58]: d_4^{20} 0,9385
$[\alpha]_D^{25}$ = + 4,07° (c = 0,983, Chf)

$C_9H_{14}O$ (138,211) Ber. C 78,21 H 10,21 % Gef. C 78,17 H 10,30 %

NMR.- und IR.-Spektrum sind identisch mit den in Kap. A.III.6. beschriebenen Spektren für (+)-(1R)- und (-)-(1S)-4-Methyl-1--acetyl-3-cyclohexen (79).

Semicarbazon: Smp. 157 - 159° (Lit. vgl. Kap.A.III.3.)

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195,267) Ber.C 61,51 H 8,78% Gef.C 61,70 H 8,73%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 145-146°

$C_{15}H_{18}N_4O_4$ (318,337) Ber.C 56,59 H 5,70% Gef.C 56,35 H 5,89%

b) Aus 126,7 g Rohextrakt, der (-)-(4'S)-1,1,1-Trichlor--4-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl-)-3-penten-2-ol (87 S) enthielt, wurden auf die gleiche Art 3,202 g nahezu reines 4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) (23,1 mMol, MG 138,211; 4,6 % d.Th. bezogen auf Chloral) gewonnen. Reinheit nach mehrmaliger

Destillation im Kugelrohr 98,2 %.

Sdp. 202°/739 Torr (Zersetzung) [59]: 85-86°/13 Torr
n_D^{26} 1,4659 [58][60]: n_D^{20} 1,4710
d_{24}^{28} 0,9340 [61]: d_4^{20} 0,9385
$[\alpha]_D^{28}$ = -3,86° (c = 1,703, Chf)

$C_9H_{14}O$ (138,211) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 77,56 H 10,04%

Auch hier sind NMR.- und IR.-Spektrum mit den in Kap. A.III.6. beschriebenen Spektren identisch.

Semicarbazon: Smp. 157,5 - 159°
Misch-Smp. mit aus a) gewonnenem Semicarbazon 159-161°

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195,267) Ber.C 61,51 H 8,78% Gef.C 61,68 H 8,96%

2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 145-146°
Misch-Smp. mit aus a) gewonnenem Material 145-146°

$C_{15}H_{18}N_4O_4$ (318,337) Ber.C 56,59 H 5,70% Gef.C 56,43 H 5,83%

4. Racemisches α-Bisabolol aus 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen und 6-Methyl-5-hepten-2-on

4.1. 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97)

4,018 g 4-Methyl-3-cyclohexen-1-on (74) (36,4 mMol, MG 110,157; enthielt laut GC 12 % 4-Methyl-cyclohexanon (73)) und 160 ml abs. Ae wurden während 50 Min. zu einer Suspension von 822 mg $LiAlH_4$ (21,6 mMol, MG 37,953) in 160 ml abs. Ae unter magnetischer Rührung zugetropft. Es wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht und 2 Std. bei Zimmertemp. gerührt bis laut DC kein Keton mehr vorhanden war. Hierauf wurden unter Eiskühlung ungefähr 300 ml 2N H_2SO_4 zugetropft bis beide Phasen klar waren. Die Lösung wurde mit NH_4Cl gesättigt, die Ae-Phase abdekantiert und die wässerige Phase dreimal mit Md extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung neutralgewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillation des LM

am Rotationsverdampfer wurde das entstandene Alkoholgemisch an einer 130-fachen mit Silbernitrat imprägnierten Kieselgelsäule (Methodik vgl. [88]) (Md, Md-Ae-(95:5)) getrennt. Aus den Fraktionen 17 bis 25 wurde nach Destillation im Kugelrohr bei 120°/12 Torr 2,264 g reines 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97) (20,4 mMol, MG 112,173; 56,1 % d.Th.) und aus den Fraktionen 11 bis 15 200 mg reines 4-Methyl-cyclohexanol (98) (1,75 mMol, MG 114,189; 4,8 % d.Th.) gewonnen.

4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97):

Sdp. 179 - 180°/750 Torr [57]: 61 - 62°/5 Torr
n_D^{24} 1,4779 [57]: n_D^{24} 1,4810
d_{27}^{24} 0,9573

Reinheit laut GC: 98,9 % (HyFi/Apiezon L, Kolonnentemp. 142°, Gasfluss 14 ml/Min., Ret.-Zeit 13,7 Min.). Laut DC (Kieselgel, (Md-Ae-(95:5)) Rf 0,21; Kieselgel imprägniert mit $AgNO_3$ (Md-Ae-(95:5)) Rf 0,19; Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure blau) war die Substanz einheitlich.

$C_7H_{12}O$ (112,173) Ber. C 74,95 H 10,78 % Gef. C 74,75 H 10,82 %

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,67 ppm (m, 3H, CH_3); 1,85 ppm (s, 1H, OH); 1,5 - 2,6 ppm (m, 6H, C-2, C-4, C-5); 3,95 ppm (m, 1H, C-1); 5,32 ppm (m, 1H, Vinylproton).

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3340 (breit), 1230 (OH); 3010, 1670, 800 (trisubstituierte Doppelbindung); 2960, 2860, 1440, 1370 (CH_3); 2920, 2840, 1440 (CH_2); 1360, 918, 890 (CH_2-Ring); 830 (C-C-Ring); 1310, 1290, 1160, 1080 (stark), 1060 (stark), 1040 (stark) 1025 (stark), 965 cm^{-1}. Beim Verdünnen mit CS_2 verschwindet die HO-Absorption bei 1230 cm^{-1} teilweise, und es treten neue Banden bei 3610, 1270 und 1205 cm^{-1} auf.

4-Methyl-cyclohexanol (98):

Reinheit laut GC 95,7 % (HyFi/Apiezon L, Kolonnentemp. 142°, Gasfluss 14 ml/Min., Ret.-Zeit 11,4 Min.). Laut DC (Kieselgel, (Md-Ae-(95:5)) Rf 0,21; Kieselgel imprägniert mit $AgNO_3$,

(Md-Ae-(95:5), Rf 0,28; Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure rosa) einheitlich.

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 0,88 ppm (d, J = 4 Hz, 3H, CH_3); 1,67 ppm (s, 1H, OH); 0,75 - 2,2 ppm (m, 9H, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6); 3,57 ppm (m, 1H, C-1).

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3340 (breit), (OH); 2940, 1452, 1370 (CH_3); 2920, 2860, 1452 (CH_2); 1360, 890 (CH_2-Ring); 840 (C-C-Ring); 1290, 1240, 1220, 1145, 1095 (stark); 1050 (stark); 1010 (stark); 948, 953 cm^{-1}. Beim Verdünnen mit CS_2 treten bei 3610 und 1270 cm^{-1} neue HO-Absorptionen auf.

4.2. 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat (99)

1,240 g gereinigtes p-Toluolsulfochlorid (6,5 mMol, MG 190,650) und 455 mg 4-Methyl-3-cyclohexen-1-ol (97) (4,06 mMol, MG 112,173, Reinheit 98,9 %) wurden in 3 ml abs. Py gelöst und während 16 Std. unter Lichtausschluss bei Zimmertemp. gerührt. Nach Zugabe von Eis wurde dreimal mit Ae extrahiert, die Ae-Phasen dreimal mit 2N HCl, einmal mit Wasser, zweimal mit 5-proz. $NaHCO_3$-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillation des LM am Rotationsverdampfer wurde der Rohextrakt durch eine 30-fache Kieselgelsäule (Md) filtriert. Nach Trocknen bei 25°/12 Torr wurden 1,021 g reines 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat (99) (3,83 mMol, MG 266,362; 94,3 % d.Th.) gewonnen, das im Kühlschrank auskristallisierte. Die Verbindung ist sehr empfindlich und färbt sich bereits beim Trocknen leicht braun. Im DC (Md) besass die Substanz einen Rf-Wert von 0,59 (UV-aktiv).

Smp. 38 - 39°
Sdp. 130°/740 Torr (Zersetzung)
n_D^{24} 1,5301
d_{27}^{24} 1,1635

$C_{14}H_{18}O_3S$ (266,362) Ber.C 63,14 H 6,81% Gef.C 62,01 H 6,70%

NMR.-Spektrum (CCl_4) Signale bei: 1,60 ppm (breites d, J = 2 Hz, 3H, C-7-CH_3); 1,5 - 2,4 ppm (6H, C-2, C-5, C-6-CH_2); 2,42 ppm (s, 3H, CH_3 des Tosylrestes); 4,62 ppm (m, 1H, C-1-CH); 5,14 ppm (m, 1H, C-3-Vinylproton); 7,21 ppm und 7,67 ppm (Zentren eines AA'BB'-Systems, J = 8,5 Hz, 4H, Aromat).

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3007, 1675, 795 (Schulter) (trisubstituierte Doppelbindung); 1600, 1496, 1442, 812 (p-disubstituierter Aromat); 1352, 1173 (SO_3); 1098 (Ar-S); 2960, 1442, 1375 (Schulter) (CH_3); 2920, 2850, 1442 (CH_2); 895 (Schulter) (Ring-CH_2); 1305, 1187, 1169, 1050, 1020, 977, 945, 910 (breit), 870, 759, 699, 673 und 653 cm^{-1}.

4.3. 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen (100)

1,550 g 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat (99) (5,82 mMol, MG 266,362) und 17,5 g trockenes NaJ (116,7 mMol, MG 149,894) in 60 ml trockenem An wurden 4 Tage unter Lichtausschluss geschüttelt, wobei sich die Lösung dunkelrotbraun färbte. Nach Zugabe von wenig Wasser wurde die Lösung dreimal mit Pentan ausgeschüttelt, die Pentanphasen wurden zweimal mit konz. $Na_2S_2O_3$-Lösung und zweimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Aufarbeitung erfolgte unter Lichtausschluss. Der Rohextrakt wurde unter grossem Verlust an einer 30-fachen Kieselgelsäule (Pentan) gereinigt. Es wurden 407 mg reines 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen (100) (1,83 mMol, MG 222,069; 31,5 % d.Th.) isoliert, das sich jedoch trotz vollkommenem Lichtausschluss sofort braun färbte und im DC ((Pentan) Rf 0,53) ein Zersetzungsprodukt (Rf 0) zeigte.

n_D^{24} 1,553

$C_7H_{11}J$ (222,069) Ber. C 37,86 H 4,99 % Gef. C 43,74 H 5,73 %

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,64 ppm (breites d, J = 2 Hz, 3H, C-7-CH_3); 1,9 - 2,2 ppm (m, 4H, C-5-, C-6-CH_2); 2,65 ppm (m, 2H, C-2-CH_2); 4,42 ppm (m, 1H, C-1-CH); 5,18 ppm (m, 1H,

C-3-Vinylproton). Ausserdem sind noch diverse kleinere Signale, die von Zersetzungsprodukten stammen, erkennbar.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 3010, 1675, 800 (trisubstituierte Doppelbindung); 2960, 2860, 1435, 1380 (CH_3); 2930, 2840, 1435 (CH_2); 1345, 1235, 1162, 913 (CH_2-Ring); 845 (C-C-Ring); 1288, 1133, 1064, 763 und 705 cm^{-1}.

4.4. 6-Methyl-5-hepten-2-on (61)

a) 385 mg 6-Methyl-5-hepten-2-ol (66) (3 mMol, MG 128,216; Reinheit 87,2 %) in 25 ml An wurden mit 0,83 ml Joneslösung [69] (2,67 g CrO_3, 2,3 ml H_2SO_4 konz., ad 10 ml H_2O; entspricht 222 mg CrO_3, 2,22 mMol, MG 99,996) sieben Min. geschüttelt. Nach Zugabe von 20 ml H_2O wurde dreimal mit Md extrahiert, die organischen Phasen wurden einmal mit 2N H_2SO_4 und zweimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM vorsichtig abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an einer 60-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt. Es wurden so 180 mg reines 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) (1,42 mMol, MG 126,200; 47,5 % d.Th.) gewonnen.

b) In einem 200 ml Reaktionskolben, ausgestattet mit mechanischer Rührung, Tropftrichter, Rückflusskühler und Tieftemperaturthermometer wurden 26,1 g Acetanhydrid (256 mMol, MG 102,092) in 40 ml abs. Ae vorgelegt und die Lösung auf -77° gekühlt. Während 40 Min. wurde eine Grignardlösung aus 3,12 g Mg (128 mMol, MG 24,312) und 20,9 g 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (128 mMol, 163,063; Reinheit 98 %) in 40 ml abs. Ae (vgl. Kap. B.II.5.) zugetropft. Nach 2,5 Std. Reaktion bei -77° wurde die Reaktionslösung während einer Std. auf 25° aufgewärmt. Nach Zugabe von 50 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung, üblicher Aufarbeitung und Destillation des Rohproduktes bei 65°/13 Torr konnten 6,252 g 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) (49,5 mMol, MG 126,200; 38,7 % d. Th.) gewonnen werden, das jedoch laut DC ((Md) Rf 0,38; Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure schmutziggelb) mehrere Verunreinigungen enthielt. Reinigung an einer 60-fachen Kieselgelsäule (Md) lieferte mit 50 % Verlust gaschromatographisch einheitli-

ches Keton (HyFi/SE 30, Kolonnentemp. 77°, Ret.-Zeit 4,3 Min.).

Sdp. 170°/750 Torr	[73]: 58 - 60°/9 Torr
n_D^{25} 1,4370	[73]: n_D^{20} 1,4420
d_{27}^{24} 0,8658	[73]: d_4^{20} 0,8612

$C_8H_{14}O$ (126,200) Ber. C 76,14 H 11,18% Gef. C 76,23 H 11,39%

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1715 (CO); 1670 (Schulter), 805 (trisubstituierte Doppelbindung); 2960, 1435, 1375 (CH_3); 1358 (CH_3-CO); 2910, 2850, 1435 (CH_2); 1410 (CH_3CO, CH_2CO); 1170, 1168 und 1110 cm^{-1}.

4.5. Racemisches α-Bisabolol (46)

Unter N_2 wurden zu einer Lösung von 351 mg 1-Jod-4-methyl--3-cyclohexen (100) (1,58 mMol, MG 222,069) in 12 ml abs. THF 22 mg gereinigtes Li (3,18 mMol, MG 6,939) zugegeben und 7 Std. bei 70°, sowie 12 Std. bei 25° gerührt. Nach Zugabe von 200 mg 6-Methyl-5-hepten-2-on (61) (1,58 mMol, MG 126,200, Reinheit 99 %) in 8 ml abs. THF wurde weitere 24 Std. bei 70° und 8 Std. bei 25° gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Lösung mit NaCl gesättigt, dreimal mit Äther extrahiert, die organischen Phasen zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rohextrakt wurde bei 100 - 180°/12 Torr im Kugelrohr destilliert und das Destillat an einer 100-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt. Es wurden 10,6 mg α-Bisabolol (46) (0,048 mMol, MG 222,373; 3,04 % d.Th.) gewonnen, das im DC (Md) den gleichen Rf-Wert (0,24) und die gleiche schmutziggelbe Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure zeigte wie auf andere Art hergestelltes α-Bisabolol. Wegen Substanzmangel wurde keine Analyse gemacht.

5. Stereoselektive Synthese von α-Bisabolol

5.1. (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R)

Zu einer Lösung von 12,934 g (+)-Limonen (85 R) (95 mMol, MG 136,238 $[\alpha]_D^{24}$ = + 118°) in 100 ml Chf wurde bei -10° während 1/2 Std. unter starker Rührung eine Lösung von 19,1 g 86-proz. m-Chlorperbenzoesäure (entspr. 16,4 g aktiver Persäure, 95 mMol, MG 172,570) in 250 ml Chf so zugetropft, dass die Temp. nicht über -5° stieg. Es wurde eine weitere 1/2 Std. bei -10° und eine Std. bei Zimmertemp. reagieren gelassen. Nach Zugabe von 3,8 g NaOH (95 mMol) in 100 ml H_2O wurde die organische Phase abgetrennt, zweimal mit 5-proz. Na_2CO_3-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillation des LM am Rotationsverdampfer wurde das Reaktionsgemisch an einer 15-fachen Kieselgelsäule (Pentan-Ae-(8:2)) gereinigt und anschliessend im Hickmann-Apparat bei 98 - 100°/14 Torr destilliert. Es wurden 9,009 g (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) (59,2 mMol, MG 152,238; 62,3 % d.Th.) gewonnen, das laut GC (F&M/PPE, Kolonnentemp. 110°, Ret.-Zeit 9,8 Min.) 95,2 % rein war. Im DC (Pentan-Ae-(8:2), Rf 0,56, Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure dunkelviolett) konnten nur Spuren von Verunreinigungen festgestellt werden. Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert.

Sdp. 202°/738 Torr — [74 b]: 92 - 94°/20 Torr

n_D^{25} 1,4622 — [74 b]: n_D^{25} 1,4654

d_{24}^{25} 0,9260 — [74 a]: d^{25} 0,9259 (cis); d^{25} 0,9305 (trans)

$[\alpha]_D^{25}$ = + 63,78° (c = 1,223, Chf) (enthält mehr cis-Epoxid)

[74 a]: cis-Epoxid $[\alpha]_D^{25}$ = + 55,0°

$[\alpha]_D^{25}$ = + 64,53° (c = 1,452, Chf) (enthält mehr trans-Epoxid)

[74a]: trans-Epoxid $[\alpha]_D^{25}$ = + 92,7°

$C_{10}H_{16}O$ (152,238) Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 79,08 H 10,79%

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): Die Signale des cis- bzw. trans-Epoxids besitzen verschiedene chemische Verschiebungen. Signale bei: 1,31 ppm (s); 1,33 ppm (s) (zusammen 3H, CH_3 am Cyclohexanring); 1,68 ppm (t, J = 1,2 Hz); 1,69 ppm (t, J = 1,2 Hz) (zusammen 3H, Isopropenyl-CH_3); 3,02 ppm (m, 1H, Epoxid-Proton); 4,68 ppm (q, J = 1,2 Hz); 4,73 ppm (q, J = 1,2 Hz); (zusammen 2H, C=CH_2); 1,1 - 2,5 ppm (nicht zuzuordnende Signale 7H, 3 x CH_2, 1 x CH).

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 840 (stark), 760 (mittel) (trisubstituiertes Epoxid); 3070, 1642, 890 (stark) (C=CH_2); 2960, 1435, 1380 (CH_3); 2930, 2860, 1435 (CH_2); 1360 (Schulter) (CH_2-Ring); 1210, 1185, 1120, 1040, 970 und 950 cm^{-1}.

5.2. (-)-(4S)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 S)

Aus 11,8 g (-)-Limonen (85 S) (86,5 mMol, MG 136,238, $[\alpha]_D^{25}$ = -106°) und 19,1 g 86-proz. m-Chlorperbenzoesäure (entspricht 16,4 g aktiver Persäure, 95 mMol, MG 172,570) wurden auf die gleiche Art 8,725 g (-)-(4S)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 S) (57,3 mMol, MG 152,238; 66,3 % d.Th.) gewonnen, das im DC einheitlich war und den gleichen Rf-Wert aufwies wie die entsprechende optische Antipode 101 R.

Sdp. 201,5°/740 Torr
n_D^{21} 1,4630
$[\alpha]_D^{23}$ = -54,5° (c = 1,107, Chf)

$C_{10}H_{16}O$ (152,238) Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 79,14 H 10,59%

NMR.- und IR.-Spektrum stimmen mit den bei 101 R beschriebenen Spektren vollkommen überein.

5.3. (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R)

6,090 g (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) (40 mMol, MG 152,238; Reinheit 95,2 %) in 400 ml trockenem Md wurden bei -77° 5,5 Std. bis zur leichten Blaufärbung der Lösung ozonisiert (42,5 mMol O_3, 1,09 Aequivalente). Zur Entfernung des

überschüssigen Ozons wurde durch die Lösung während 1/2 Std. N_2 durchgeleitet. Nach Konzentration am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml wurde die Lösung unter Schütteln während 15 Min. zu einer gekühlten Suspension von 14,9 g Zn (228 mMol, MG 65,37) in 36,5 ml Eisessig (38,7 g, 645 mMol, MG 60,054), 3,4 g Na-Acetat (41,5 mMol, MG 82,036) und 10,2 g NaJ (68 mMol, MG 149,894) zugetropft. Anschliessend wurde ein Grossteil des restlichen Md am Rotationsverdampfer während 25 Min. abdestilliert und weitere 110 Min. bei Zimmertemp. magnetisch gerührt (Gesamtreaktionszeit 2,5 Std.). Hierauf wurde das Zn abfiltriert und mehrmals mit Md und Eisessig gewaschen. Das Filtrat wurde sechsmal mit Md extrahiert, die Md-Phasen wurden zweimal mit 2N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rohextrakt wurde an einer 36-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt und anschliessend im Kugelrohr bei 90 - 100°/14 Torr destilliert. Es wurden so 1,976 g (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) (14,3 mMol, MG 138,211; 35,7 % d.Th.) gewonnen, das im DC ((Md), Rf 0,39, Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure zitronengelb) einheitlich war und laut GC (F&M/Se 30, Kolonnentemp. 107°, Ret.-Zeit 5,3 Min.) eine Reinheit von 99,0 % aufwies.

Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert (Reinheit 99,6 %).

Sdp. 214°/745 Torr (Zersetzung) [59]: 85 - 86°/13 Torr
n_D^{23} 1,4674 [58][60]: n_D^{20} 1,4710

Die Literaturangaben beziehen sich auf Racemate oder Isomerengemische.

$[\alpha]_D^{24}$ = + 122,3 (c = 1,157, Chf) (Reinheit 99,6 %, Reaktionszeit 2,5 Std.)

$[\alpha]_D^{24}$ = + 123,5° (c = 0,850, Chf) (Reinheit 99,5 %, Reaktionszeit 1,5 Std.)

$C_9H_{14}O$ (138,211) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,15 H 10,49%

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) (vgl. auch Fig. 2 im theoretischen Teil) u.a. Banden bei: 1710 (stark) (CO); 3010 (schwach); 1675 (Schulter); 800 (mittel) (trisubstituierte Doppelbindung); 2960 (stark), 2860 (mittel), 1440 (stark), 1380 (mittel) (CH_3); 1355 (stark) (CH_3CO); 2920 (stark), 2840 (stark), 1440 (CH_2); 910 (schwach) (CH_2-Ring); 1300 (schwach), 1282 (schwach), 1250 (schwach), 1225 (mittel), 1170 (stark), 1155 (mittel), 1115 (schwach), 1052 (schwach), 1022 (schwach), 950 (schwach), 760 (schwach), 640 cm^{-1} (schwach).

5.4. (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S)

Auf die gleiche Art wurden 6,090 g (-)-(4S)-1,2-Epoxy--p-menth-8-en (101 S) (40 mMol, MG 152,238) während 88 Min. ozonisiert (56 mMol O_3, 1,4 Aequivalente). Zur Reduktion des Ozonids und des Epoxids wurden 13 g Zn (200 mMol, MG 65,37), 36,5 ml Eisessig (38,7 g, 645 mMol, MG 60,054), 3,5 g Na-Acetat (42,7 mMol, MG 82,036) und 10,2 g NaJ (68 mMol, MG 149,894) verwendet. Die Reduktionszeit betrug 2 Std.

Es konnten 2,998 g (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S) (21,6 mMol, MG 138,211, 54,1 % d.Th.) gewonnen werden, das laut GC (F&M/SE 30, Kolonnentemp. 109°, Ret.-Zeit 4,8 Min.) eine Reinheit von 98,8 % aufwies. Zur Analyse wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert (Reinheit 99,6 %).

Sdp. 214°/745 Torr [59]: 85 - 86°/13 Torr

n_D^{22} 1,4685 [58][60]: n_D^{20} 1,4710

Die Literaturangaben beziehen sich auf Racemate oder Isomerengemische.

$[\alpha]_D^{22}$ = - 122,7° (c = 1,483, Chf) (Reinheit 98,8 %)

$[\alpha]_D^{22}$ = - 123,0° (c = 1,490, Chf) (Reinheit 99,6 %)

$C_9H_{14}O$ (138,211) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 77,98 H 10,21%

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum vgl. Kap. B.III.5.3.

5.5. cis- und trans-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl--cyclohexan (104) und (105)

1,675 g (+)-(4R)-1,2-Epoxy-p-menth-8-en (101 R) (11 mMol, MG 152,238; Reinheit 90,9 %) in 100 ml trockenem Md wurden wie unter Kap. B.III.5.3. beschrieben mit 16 mMol (1,45 Aquiv.) Ozon ozonisiert. Nach Zugabe von 2,800 g Triphenylphosphin (10,7 mMol, MG 262,292) bei -10° wurde das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wurde in Pentan-Ae-(7:3) aufgenommen und vom ungelösten Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Reinigung an einer 60-fachen Kieselgelsäule (Pentan-Ae-(7:3)) gab 224 mg reines cis-(+)-(4 R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan (104), 136 mg reines trans-(+)-(4R)--1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan (105) und 483 mg Gemisch der cis- und trans-Isomeren.

Totalausbeute 843 mg (5,4 mMol, MG 154,211; 49,0 % d.Th.). Die beiden Isomeren wurden im Kugelrohr destilliert.

cis-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan (104):

Sdp. ca. 235°/740 Torr

n_D^{24} 1,4619

$[\alpha]_D^{23}$ = + 50,9° (c = 0,980, Chf)

Reinheit laut GC 90 % (F&M/PPE, Kolonnentemp. 138°, Ret.-Zeit 12,0 Min.) Die Substanz scheint sich im GC zu zersetzen. Laut DC (Pentan-Ae-(7:3), Rf 0,30, Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure hellgelb) war die Substanz einheitlich.

$C_9H_{14}O$ (154,211) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,72 H 8,89%

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a. Banden bei: 1700 (CO); 835, 755 (trisubstituiertes Epoxid); 2975, 2955, 1430, 1380 (CH_3); 1357 (CH_3CO); 2930, 2860, 1430 (CH_2); 1285, 1258, 1202, 1168 (stark), 1120, 1030, 960, 940 und 675 cm^{-1}.

trans(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan (105):

Sdp. ca. 235°/740 Torr

n_D^{24} 1,4639

$[\alpha]_D^{23}$ = + 91,2° (c = 0,987, Chf)

Reinheit laut GC 79 % (F&M/PPE, Kolonnentemp. 138°, Ret.-Zeit 15,8 Min.) Die Substanz scheint sich im GC zu zersetzen. Laut DC einheitlich (Pentan-Ae-(7:3), Rf 0,23; Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure hellgelb).

$C_9H_{14}O$ (154,211) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,84 H 9,36%

NMR.-Spektrum s. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film) u.a.Banden bei: 1700 (CO); 840, 750 (trisubstituiertes Epoxid); 2975, 2955, 1430, 1380, (CH_3); 1353 (CH_3CO); 2930, 2860, 1430, (CH_2); 1310, 1290, 1256, 1210, 1168 (stark), 1120, 1100, 1020, 953 und 665 cm^{-1}.

5.6. (+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol = (+)-(1'R)-(6R,S)-2-Methyl-6-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl)-2-hepten-6-ol (46 R)

Zum Grignardreagens aus 102 mg Mg (4,2 mMol, MG 24,312) und 652,5 mg 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (4 mMol, MG 163,063; Reinheit laut GC 98 %) in 18 ml abs. Ae (Herstellung vgl. Kap. B.II.5) wurden unter N_2 552,5 mg (+)-(1R)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 R) (4 mMol, MG 138,211; Reinheit 99 %) in 18 ml abs. Ae zugetropft. Es wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht und 15 Std. bei Zimmertemp. magnetisch gerührt. Nach Zugabe von 20 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung und üblicher Aufarbeitung (vgl. Kap. B.II.5.) wurde der Rohextrakt an einer 300-fachen Kieselgelsäule (Md) gereinigt.

Es wurden 240 mg leicht verunreinigtes (+)-(1R')-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) (1,08 mMol, MG 222,373; 27 % d.Th.) eluiert. Destillation im Kugelrohr bei 160°/14 Torr und nochmalige Reinigung an einer 70-fachen Kieselgelsäule (Md) gab 188 mg (+)-α-Bisabolol (46 R) (0,845 mMol, 21,1 % d.Th.), das laut GC

(F&M/SE 30, Kolonnentemp. 160°, Ret.-Zeit 12,3 Min.; F&M/PPE, Gasfluss 50 ml/Min., Kolonnentemp. 178°, Ret.-Zeit 19,2 Min.; F&M/Carbowax 20 M, Kolonnentemp. 141°, Ret.-Zeit 20,5 Min.; Ae 1520/OV 17, Kolonnentemp. 170°, Ret.-Zeit 33 Min.; Ae 1520/SAIB, Kolonnentemp. 200°, Ret.-Zeit 15 Min.) 99,1 % rein war. Im DC((Md), Rf 0,24, Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure schmutziggelb) war die Substanz einheitlich. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 24°/12 Torr getrocknet. Die Substanz ist ziemlich empfindlich, es konnte bereits kurze Zeit nach der Reinigung leichte Zersetzung festgestellt werden.

Sdp.> 240°/745 Torr (Zersetzung) [78a]: 120-122°/1 Torr

n_D^{24} 1,4900 [78a]: n_D^{20} 1,4919

$[\alpha]_D^{23}$ = + 63,7° (c = 1,097, Chf)

$[\alpha]_D^{24}$ = + 63,5° (c = 0,551, Chf)

$C_{15}H_{26}O$ (222,373) Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,92 H 12,03%

NMR.-Spektrum vgl. im theoretischen Teil.

IR.-Spektrum (Film 0,025 mm) (vgl. auch Fig. 4 im theoret. Teil) u.a. Banden bei: 3440 (breit), 1300 (schwach), 1180 (mittel, Schulter), 1110 (breit) (OH); 3010 (schwach), 1675 (schwach), 830 (mittel)(Seitenkette), 802 (mittel) (Ring) (Boppelbindungen); 2970 (stark), 2860 (stark), 1442 (stark), 1380 (stark) (CH_3); 2920 (stark), 2840 (stark), 1442 (stark) (CH_2); 1348 (schwach), 1252 (schwach), 933 (mittel), 920 (mittel) (CH_2-Ring); 860 (schwach) (C-C-Ring); 1276 (schwach), 1225 (schwach), 1155 (mittel), 1072 (schwach), 1048 (schwach), 1020 (mittel), 985 (schwach), 962 (schwach)und 782 cm^{-1} (schwach).

In $CHCl_3$-Lösung verschwinden die Banden bei 1300 und 1180 cm^{-1} und es tritt eine neue HO-Absorption bei 3605 cm^{-1} auf.

5.7. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol = (-)-(1'S)-(6R,S)-2-Methyl--6-(4'-methyl-3'-cyclohexen-1'-yl)-2-hepten-6-ol (46 S)

Aus 102 mg Mg (4,2 mMol, MG 24,312), 659 mg 5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (4,04 mMol, MG 163,063, Reinheit laut GC 98,0 %) und 554 mg (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79 S) (4,01 mMol, MG 138,211; Reinheit laut GC 96,8 %) wurden auf die gleiche Art 182 mg reines (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) (0,82 mMol, MG 222,373; 20,4 % d.Th.) gewonnen. Die Substanz wies die gleichen Eigenschaften auf wie (+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) und zeigte auch die gleichen Spektren.

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 25°/12 Torr getrocknet.

Sdp. > 240°/745 Torr (Zersetzung) [78b]: 153°/12 Torr
[78c]: 155°/12 Torr

n_D^{26} 1,4895 [78b]: n_D^{20} 1,4936
[78c]: n_D^{20} 1,4970

$[\alpha]_D^{24}$ = - 60,2° (c = 0,791, Chf)

$C_{15}H_{26}O$ (222,373) Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,93 H 11,79%

Ebenso hergestelltes α-Bisabolol-3'- und -4'-Isomerengemisch zeigte ebenfalls die gleichen Spektren und die gleichen physikalischen Konstanten.

Bei einem Ansatz wurde durch Säulenchromatographie und anschliessende Destillation im Kugelrohr bei 110°/12 Torr 7,5 % Reduktionsprodukt des eingesetzten Ketons 1-Methyl- bzw. 2-Methyl-4(2-Äthanol-)-1-cyclohexen (106) isoliert, DC ((Md) Rf 0,11, Anfärbung mit Vanillin-Schwefelsäure hellgrün), GC (F&M/SE 30, Kolonnentemp. 118°, Ret.-Zeit 7 Min.) und mit Hilfe des NMR.- und IR.-Spektrums identifiziert.

n_D^{25} 1,4770

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,18 ppm (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH_3 der Seitenkette); 1,63 ppm (s, breit, 3H, CH_3 am Ring); ca. 3,64 ppm (q, J = 6,5 Hz, d, J = 1,5 Hz, 1H, CH der Seitenkette); 5,37 ppm (m, breit, 1H, Vinylproton); 1,3 - 2,4 ppm breite, nicht zuzuordnende Signale (8H, OH, CH im Ring, 3 x CH_2).

IR.-Spektrum (Film) u.a.Banden bei: 3460 (breit) (OH); 3015, 1675, 805 (trisubstituierte Doppelbindung); 2970, 1445, 1380 (CH_3); 2920, 2840, 1445 (CH_2); 1245, 920, 900, 890 (CH_2-Ring); 830 (C-C-Ring); 1315, 1080, 1038, 1020, 965, 950, 930, 790 und 765 cm^{-1}, 1270, 1220, 1168, 1155 und 1145 cm^{-1}.

5.8. Bisabolentrihydrochlorid (Isomerengemisch)(39)

In eine Lösung von 101 mg Isomerengemisch 3'-Methyl- und 4'-Methyl-α-Bisabolol (46) (0,455 mMol, MG 222,373) in 2 ml abs.Ae wurde ½ Std. bei -20° trockenes HCl-Gas eingeleitet und anschliessend 2,5 Tage bei Zimmertemp. stehengelassen. Das LM wurde abgedampft, mehrmals Ae zugegeben und wieder abgedampft, um überschüssiges HCl zu entfernen. Zweimalige Umkristallisation aus abs. Alk gab nach Trocknen bei 25°/0,01 Torr während 15 Std. 25 mg 3'-Methyl- und 4'-Methyl-Isomerengemisch Bisabolentrihydrochlorid (39) (0,08 mMol, MG 313,740; 17,6 % d.Th.). Im DC zersetzt sich die Substanz.

Smp.	77,5 - 78°	[58][78]:	79 - 80°
Smp.(Vergleichsmat.)	77,5 - 79°	Misch-Smp.	77 - 78°

$C_{15}H_{27}Cl_3$ (313,740) Ber.C 57,42 H 8,67% Gef.C 57,56 H 8,83%

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 1,53 ppm (s, 3H, CH_3); 1,60 ppm (s, 6H, 2 x CH_3); 1,62 ppm (s, 3H, CH_3); 1,3 - 2,3 ppm nicht zuzuordnende Signale (Hauptpeak bei 1,75 ppm, s; 15H, CH, 7 x CH_2).

IR.-Spektrum ($CHCl_3$) u.a. Banden bei: 2940, 1440 (CH_3, CH_2); 2870, 1382, 1372 (geminale Dimethylgruppierung); 2840 (CH_2). Bei Aufnahme des Spektrums in KBr werden die CH_3- und CH_2-Banden stark aufgespalten: 3000, 2975, 2960, 2945, 2915, 2875, 2850, 1465, 1450, 1438, 1425, 1390, 1385 und 1372 cm^{-1}.

Weitere nicht zuzuordnende Banden: 1340, 1320, 1310 (stark), 1272, 1235 (mittel), 1210, 1200, 1145 (sehr stark), 1045, 1005, 973 (mittel), 930 (mittel), 880 (mittel), 850 812, 775 (stark) und 650 cm^{-1}.

IV. SYNTHESE VON [^{14}C]-α-BISABOLOL

1. [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat (110)

Reinigung der LM

2,3-Tetrahydrofurfuryloxytetrahydropyran (Fluka pract.) wurde über Na_2O getrocknet, abfiltriert und zweimal destilliert. Sdp. 106 - 108°/6 Torr.

Tetrahydrofurfurylalkohol (Fluka purum) wurde durch neutrales Al_2O_3, Akt. I, filtriert und anschliessend destilliert. Sdp. 61°/7 Torr.

[^{14}C]-CO_2-Entwicklung und Reduktion zu [^{14}C]-CH_3OH (109)

Eingesetztes [^{14}C]-Bariumcarbonat (107) (MG 197,351)

Menge	mMol	μ C/mg	mC/mMol	Totalaktivität
142,7 mg	0,72	238	46,97	33,963 mC
845,0 mg	4,28	--	--	--
987,7 mg	5,00	34,386	6,79	33,963 mC

An die Hochvakuumlinie (vgl. Fig. 5) wurden angeschlossen:

1a) ein Kolben mit 5 mMol [^{14}C]-$BaCO_3$ (107)
1b) ein Kolben mit 15 ml H_2SO_4 konz.
2) ein leerer Kolben
3) Reaktionskolben mit einer Suspension von 575 mg $LiAlH_4$ (15,2 mMol, MG 37,952) in 7 ml Tetrahydrofurfuryloxytetrahydropyran
4) Kolben mit 20 ml 2N NaOH

Die $LiAlH_4$-Suspension wurde eingefroren und fraktioniert evakuiert, ebenso die NaOH-Lösung; das ganze andere System wurde ebenfalls auf 10^{-3} Torr evakuiert. Hierauf wurde H_2SO_4 vorsichtig zum $BaCO_3$ zugetropft und das freigesetzte CO_2 in den leeren Kolben kondensiert. Nach Abklingen der CO_2-Entwicklung wurde noch 20 Min. mit dem Föhn geheizt bis keine Gasbildung mehr sichtbar war. Die gasvolumetrische Bestimmung des

CO_2 mit Hilfe des Hg-Manometers liess auf vollständige Umsetzung schliessen.

Hierauf wurde das CO_2 in den Reaktionskolben mit der $LiAlH_4$-Suspension kondensiert. Bei offenem Hahn zum Manometer wurde das Reaktionsgemisch aufgetaut und, sobald dies möglich war, magnetisch gerührt. Die Reduktion des CO_2 zu Methanol wurde bei Zimmertemp. während 140 Min. durchgeführt und nur bei starkem Temperaturanstieg wurde mit Eiswasser gekühlt. Der Manometerstand änderte sich bereits nach 60 Min. nicht mehr, jedoch wurden bei längerer Reaktionszeit bessere Ausbeuten erzielt. Das unreagierte CO_2 wurde in der NaOH-Lösung absorbiert. Radioaktivitätsbestimmung hievon zeigte, dass nur 0,1 µC CO_2 (0,003 %) nicht umgesetzt worden war.

Destillation des [^{14}C]-Methanol (109)

Der Reaktionskolben wurde hierauf an die Destillationsapparatur (vgl. Fig. 6) angeschlossen. Nach 15 Min. Spülen der Apparatur mit trockenem H_2 wurde die Kühlfalle mit flüssigem Stickstoff gekühlt und 10 ml Tetrahydrofurfurylalkohol während 25 Min. zugetropft, wobei starke H_2-Entwicklung und starke Erwärmung auftrat. Hierauf wurde das freigesetzte Methanol während 3 Std. im schwachen H_2-Strom bei 110° in die Kühlfalle destilliert.

Herstellung des [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoats (110)

Die Kühlfalle wurde an die Hochvakuumlinie angeschlossen und fraktioniert auf 10^{-3} Torr evakuiert. Ebenso wurde ein leerer Kolben, sowie eine Ampulle, die 1,540 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (Fluka purum) (6,68 mMol, MG 230,568) in 5 ml abs. Py enthielt, an die Hochvakuumlinie angeschlossen und nach Kühlung auf -190° fraktioniert evakuiert. Das Methanol wurde aus der Kühlfalle fraktioniert in den leeren Kolben umgefroren (die Manometerdifferenz liess auf eine Ausbeute von 91,5 % schliessen), und von dort in die Ampulle, die hierauf zugeschmolzen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 Min. auf

70° erwärmt und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen.

Nach Oeffnen der Ampulle wurde unter Eiskühlung H_2O zugegeben, das Reaktionsgemisch in Md aufgenommen und in einen Scheidetrichter umpipettiert. Es wurde viermal mit je 100 ml Md extrahiert, die Md-Phasen einmal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung, einmal mit 100 ml 2N Na_2CO_3-Lösung, einmal mit 100 ml 2N H_2SO_4 und einmal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Waschwasser, die eine Totalaktivität von 65,7 µC (0,2 % des eingesetzten $BaCO_3$) besassen, wurden verworfen.

Das Rohkristallisat wurde zweimal im Kugelrohr bei 90 - 100°/10^{-3} Torr sublimiert. Es wurden so 1,029 g [^{14}C]-Methyl--3,5-Dinitrobenzoat (110) (4,55 mMol, MG 226,150; 91,0 % d. Th.) gewonnen, das laut DC und Radiochromatogramm((Be) Rf 0,27) einheitlich war.

Radioaktivitätsbestimmung: 66,7 10^6 dpm/mg = 30,045 µC/mg, 6,795 mC/mMol, Totalaktivität 30,916 mC. Radioakt. Ausbeute: 91,0 %.

Der $LiAlH_4$-Destillationsrückstand wurde weitere 4 Std. wie beschrieben in eine neue Kühlfalle destilliert und das erhaltene Methanol ebenfalls zu Methyl-3,5-Dinitrobenzoat umgesetzt. Der Rohextrakt (ca. 3 mg) wurde mit 104 mg inaktivem Ester verdünnt, fünfmal im Kugelrohr sublimiert und anschliessend einmal aus Alk umkristallisiert. Zur Analyse wurde während 36 Std. bei 25°/10^{-3} Torr getrocknet. Es wurden 102,8 mg Ester 101 mit einer Aktivität von 2,31 10^6 dpm/mg = 1,04 µC/mg, 0,234 mC/mMol, Totalaktivität 107 µC gewonnen.
Totale radioaktive Ausbeute: 91,3 %.

2. [^{14}C]-Methyljodid (111)

2.1. Schwach aktiver Voransatz

Eingesetztes [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat (110) (MG 226,150)

Menge	mMol	µC/mg	mC/mMol	Totalaktivität
0,0803 g	0,36	30,045	6,795	2,413 mC
1,0496 g	4,64	--	--	--
1,1299 g	5,00	2,136	0,482	2,413 mC

Das [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat (110) wurde in 7 ml Acetanhydrid p.a. (Merck) gelöst und mit Eis gekühlt. Sehr vorsichtig wurden 50 ml gekühlte 57-proz. HJ (Merck, d~ 1,70) zugetropft. Nach Zugabe von 2 ml H_3PO_2 und 2 Pt-Tetraedern wurde der Reaktionskolben an die Destillationsapparatur angeschlossen (vgl. Fig. 7). Alle Schliffe waren mit Silicon gefettet. Die Apparatur wurde 15 Min. mit H_2 gespült und die Kühlfalle vorsichtig auf -190° gekühlt. Die Reaktion wurde während 1,5 Std. bei 145° durchgeführt und gleichzeitig das entstandene [^{14}C]-CH_3J im schwachen H_2-Strom in die Kühlfalle destilliert. Am Ende der Kühlfalle konnte keine entweichende Radioaktivität festgestellt werden. Die Kühlfalle wurde hierauf an die Hochvakuumlinie (Anschluss A) angeschlossen und auf 10^{-3} Torr evakuiert. An Anschluss B wurde ein Kolben, der 3 ml abs. Ae und etwas P_2O_5 enthielt, angeschlossen und bei -190° evakuiert. Anschluss C war mit einer evakuierten Brechsigelampulle verbunden.

Es wurde nun der Ae in die Brechsigelampulle umgefroren, ebenso wurde das [^{14}C]-CH_3J (111) aus der Kühlfalle fraktioniert in die Ampulle umgefroren. Nach Abschmelzen der Ampulle wurde diese bei -10° aufbewahrt.

2.2. Stark aktiver Hauptansatz

Eingesetztes [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat (110) (MG 226,150)

Menge	mMol	µC/mg	mC/mMol	Totalaktivität
942,3 mg	4,17	30,045	6,795	28,311 mC
101,4 mg	0,45	1,04	0,234	0,105 mC
86,0 mg	0,38	--	--	--
1,1297 g	5,00	25,154	5,683	28,416 mC

Der Ansatz wurde genau gleich wie unter 2.1. beschrieben durchgeführt.

3. [^{14}C]-Dimethylcyclopropylcarbinol (64)

3.1. Schwach aktiver Voransatz

Es wurde das aus 5 mMol [^{14}C]-Methyl-,3,5-Dinitrobenzoat (110), Totalaktivität 2,413 mC gewonnene [^{14}C]-CH_3J (111) eingesetzt (vgl. 2.1.). An der Hochvakuumlinie wurden angeschlossen: Die Brechsigelampulle mit [^{14}C]-CH_3J (111) in Ae, ein Kolben mit 7 ml abs.Ae und etwas P_2O_5, sowie ein Zweihalskolben mit aufgesetztem Aceton-Trockeneis-Kühler, der über einen Hahn mit trockenem N_2 entlüftet werden konnte. Im Reaktionskolben wurden 124 mg verriebenes Mg (5,1 mMol, MG 24,312) vorgelegt. Nach Evakuierung auf 10^{-3} Torr wurde der Ae ins Reaktionsgefäss umgefroren, anschliessend die Brechsigelampulle aufgebrochen und das [^{14}C]-CH_3J-Ae-Gemisch ebenfalls in den Reaktionskolben umgefroren. Nach Entlüftung mit trockenem N_2 wurde der Reaktionskolben von der Hochvakuumlinie abgenommen und aufgewärmt. Nach kurzem Heizen setzte heftige Reaktion ein. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. bei 32° und 1/2 Std. bei 25° magnetisch gerührt bis nahezu alles Mg verbraucht war. In dem an den Intensivkühler angeschlossenen N_2-Ballon konnte mit Hilfe eines Geigerzählers Entweichen von radioaktiven Gasen festgestellt werden.

Hierauf wurden 435 mg frisch destilliertes Cyclopropylmethylketon (63) (5,17 mMol, MG 84,119; Sdp. 110°/745 Torr) in 5 ml abs. Ae zugetropft und während 2 Std. bei 32° und während 15 Std. bei 25° gerührt.

Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit 10 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung und üblicher Aufarbeitung (vgl. Kap. B.II.1.) wurde der Ae-Extrakt auf 100 ml eingestellt und 1 ml davon zur Radioaktivitätsbestimmung verwendet. Das LM wurde zum Grossteil vorsichtig über eine Vigreuxkolonne abdestilliert. Hierauf wurde eine Spatelspitze Ag_2SO_4 zugesetzt und nach Entfärbung der Lösung an der Hochvakuumlinie bei 50°/10^{-3} Torr destilliert.

Radioaktivitätsbestimmung: 32,5 10^6 dpm/ml = 14,64 µC/ml. Totalaktivität 1,464 mC, radioakt. Ausbeute 60,7 % (bezogen auf [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat).

Im Radiochromatogramm((Md) 2 mal Front, Rf 0,24) war die Substanz radioaktiv einheitlich.

3.2. Stark aktiver Hauptansatz

Auf die gleiche Art wurde das aus 5 mMol [^{14}C]-Methyl--3,5-Dinitrobenzoat (110) , Totalaktivität 28,416 mC gewonnene [^{14}C]-CH_3J (111) (vgl. 2.2.) mit 135 mg verriebenem Mg (5,55 mMol, MG 24,312) und 459 mg frisch destilliertem Methylcyclopropylketon (63) (5,46 mMol, MG 84,119; Sdp. 110°/745 Torr) umgesetzt.

Bei diesem Ansatz wurde der Reaktionskolben vor Beginn bei 10^{-3} Torr ausgeheizt. Um jede Spur Feuchtigkeit auszuschliessen, wurde das [^{14}C]-CH_3J-Ae-Gemisch zuerst in den Kolben mit 7 ml Ae-P_2O_5 umgefroren und dann erst in den Reaktionskolben. Zur Bildung von [^{14}C]-CH_3MgJ wurde nur eine Std. am Rückfluss gekocht.

Radioaktivitätsbestimmung: 484 10^6 dpm/ml = 218 µC/ml. Totalaktivität 21,8 mC, radioaktive Ausbeute 76,7 % (bezogen

auf [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat).

Im Radiochromatogramm ((Md) 2 mal Front, Rf 0,25) war die Substanz radioaktiv einheitlich.

4. 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65)

4.1. Schwach aktiver Voransatz

[^{14}C]-Dimethylcyclopropylcarbinol (64) mit einer Totalaktivität von 1,464 mC (vgl. 3.1.), das noch etwas Ae enthielt, wurde mit 1 ml 48-proz. HBr versetzt und bei 10° während 25 Min. kräftig geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit je 25 ml Pentan extrahiert, die Pentanphasen zweimal mit je 25 ml gesättigter NaCl-Lösung, einmal mit 25 ml gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung und weitere zweimal mit je 25 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren des Na_2SO_4 auf einer Glasfritte wurde die Lösung auf 100 ml eingestellt und 1 ml davon zur Radioaktivitätsbestimmung verwendet. Nach Abdestillation des LM über eine Vigreuxkolonne wurde 80 Sek. bei 25°/12 Torr getrocknet.

Es wurden so 456,1 mg farbloses 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (2,8 mMol, MG 163,063; 56,0 % d.Th. bezogen auf Methyl-3,5-Dinitrobenzoat) gewonnen.

Radioaktivitätsbestimmung: 29 10^6 dpm/ml = 13,06 µC/ml. Totalaktivität 1,306 mC, 89,2 % radioaktive Ausbeute (bezogen auf Dimethylcyclopropylcarbinol), 54,1 % radioaktive Ausbeute (bezogen auf Methyl-3,5-Dinitrobenzoat) 2,86 µC/mg, 0,467 mC/mMol.

4.2. Stark aktiver Hauptansatz

Auf die gleiche Art wurde [^{14}C]-Dimethylcyclopropylcarbinol (64) mit einer Totalaktivität von 21,8 mC (vgl. 3.2.) mit 1 ml 48-proz. HBr umgesetzt.

Der Pentanextrakt wurde auf 100 ml eingestellt und 0,1 ml davon zur Radioaktivitätsbestimmung verwendet. Die Lösung wur-

de in die Hälfte geteilt, das LM über eine Vigreuxkolonne abdestilliert und anschliessend 1 Min. bei 25°/12 Torr getrocknet.

Es wurden so 286,2 mg und 292,0 mg, d.h. total 578,2 mg farbloses 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (3,55 mMol, MG 163,063; 71,0 % d.Th. bezogen auf [^{14}C]-Methyl- 3,5-Dinitrobenzoat) gewonnen.

Radioaktivitätsbestimmung: 44,6 10^6 dpm/0,1 ml = 20,1 µC/0,1 ml. Totalaktivität 20,1 mC, 92,2 % radioaktive Ausbeute (bezogen auf Dimethylcyclopropylcarbinol), 70,7 % radioaktive Ausbeute (bezogen auf Methyl-3,5-Dinitrobenzoat). 34,8 µC/mg, 5,67 mC/mMol.

5. [^{14}C]-α-Bisabolol

5.1 . Isomerengemisch 1,8-[^{14}C]-4'-Methyl- und 1,8-[^{14}C]--3'-Methyl-α-Bisabolol (46)

Eingesetztes 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) MG 163,063

Menge	mMol	µC/mg	mC/mMol	Totalaktivität
456,1 mg	2,80	2,86	0,467	1,306 mC
335,0 mg	2,05	--	--	--
791,1 mg	4,85	1,65	0,269	1,306 mC

An die Hochvakuumlinie wurden angeschlossen: Ein Kolben mit 456,1 mg 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (vgl. 4.1.), ein Kolben mit 335 mg inaktivem 5-Brom-2-methyl-2-penten (65), ein Kolben mit 3 ml abs. Ae und etwas P_2O_5, sowie ein Zweihalskolben mit aufgesetztem Aceton-Trockeneis-Kühler, der über einen Hahn mit trockenem N_2 entlüftet werden konnte. Im Reaktionskolben wurden 127,5 mg verriebenes Mg (5,24 mMol, MG 24,312) vorgelegt und derselbe bei 10^{-3} Torr ausgeheizt. Die übrigen Kolben wurden nach Einfrieren mit flüssigem N_2 ebenfalls auf 10^{-3} Torr evakuiert. Alle Reaktionskomponenten wurden in den Reaktionskolben umgefroren, derselbe mit trockenem N_2 entlüftet und nach Auftauen von der Hochvakuumlinie ab-

genommen. Nach Zugabe von etwas J_2 und 5 Min. Heizen setzte heftige Reaktion ein . Während 2,5 Std. wurde unter Rückfluss gekocht bis fast alles Mg verbraucht war.

Hierauf wurden 689 mg Isomerengemisch von 4-Methyl- bzw. 3-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen (79) bzw. (84) (4,99 mMol, MG 138,211, Reinheit 98,8 %) in 10 ml abs. Ae zugetropft, während 2 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Zimmertemp. magnetisch gerührt. Nach Zugabe von 10 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung wurde üblich aufgearbeitet (vgl. Kap. B. II.5.). Der stark verunreinigte Rohextrakt wurde an einer 300-fachen Kieselgelsäule (Md) chromatographiert.

Anschliessende sorgfältige Destillation im Kugelrohr bei 150°/12 Torr und nochmalige Reinigung an einer 100-fachen Kieselgelsäule (Md) gab 211,5 mg 1-8-[^{14}C]-4'-Methyl- und 1,8-[^{14}C]-3'-Methyl-α-Bisabolol (46) (0,95 mMol, MG 222,373; 19,6 % d.Th.), das im Radiochromatogramm ((Md) 3 mal Front, Rf 0,56) einheitlich war.

Radioaktivitätsbestimmung: 2,59 10^6 dpm/mg = 1,167 µC/mg, 259,4 µC/mMol. Totalaktivität 246,7 µC, 18,9 % radioaktive Ausbeute.

5.2. 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R)

Eingesetztes 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65), MG 163,063

Menge	mMol	µC/mg	mC/mMol	Totalaktivität
292,0 mg	1,79	34,8	5,67	10,162 mC
196,6 mg	1,21	--	--	--
488,6 mg	3,00	20,8	3,387	10,162 mC

Aus 292,0 mg 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (vgl. 4.2.), 196,6 mg inaktivem 5-Brom-2-methyl-2-penten (65), 83,7 mg Mg (3,44 mMol, MG 24,312) und 447,6 mg (+)-(4R)-1-Methyl-4-acetyl-1-cyclohexen (79 R) (3,24 mMol, MG 138,211;

Reinheit 99,0 %) wurden auf die gleiche Art 143,5 mg reines 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) (0,645 mMol, MG 222,373; 21,5 % d.Th.) gewonnen.

Radioaktivitätsbestimmung: 33,15 10^6 dpm/mg = 14,93 µC/mg, 3,321 mC/mMol; Totalaktivität 2,143 mC, 21,1 % radioaktive Ausbeute.

$[\alpha]_D^{24}$ = + 64,3° (c = 0,960; Chf)

Das NMR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von inaktivem α-Bisabolol.

5.3. 1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S)

Eingesetztes 1-6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65), MG 163,063

Menge	mMol	µC/mg	mC/mMol	Totalaktivität
286,2 mg	1,75	34,8	5,67	9,960 mC
205,0 mg	1,26	--	--	--
491,2 mg	3,01	20,3	3,31	9,960 mC

Aus 286,2 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten (65) (vgl. 4.2.), 205,0 mg inaktivem 5-Brom-2-methyl-2-penten (65), 84,1 mg verriebenem Mg (3,46 mMol, MG 24,312) und 440,5 mg (-)-(4S)--1-Methyl-4-acetyl-1-cyclohexen (79 S) (3,19 mMol, MG 138,211; Reinheit 98,8 %) wurden ebenso 141,1 mg reines 1,8-[^{14}C]-(-)--(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) (0,635 mMol , MG 222,373; 21,1 % d.Th.) synthetisiert.

Radioaktivitätsbestimmung: 32,05 10^6 dpm/mg = 14,44 µC/mg, 3,210 mC/mMol. Totalaktivität 2,037 mC, 20,5 % radioaktive Ausbeute.

$[\alpha]_D^{24}$ = -60,1° (c = 0,797, Chf)

Auch hier stimmt das NMR.-Spektrum mit demjenigen von inaktivem α-Bisabolol überein.

V. BIOSYNTHESEVERSUCHE MIT [^{14}C]-α-BISABOLOL

1. Kulturansätze von Myrothecium roridum Stamm S 1135

Die Ansätze wurden von der Fa. Sandoz A.G. durchgeführt. Medium: 7 g Casamino acids, 2 g KH_2PO_4, 2 g $MgSO_4$ $7H_2O$, 20 g Glucose, 2 g Malzextrakt, 2 g Pepton, 2 g Hefeextrakt ad 1 l aqua dest. pH 5,28 (nicht eingestellt).

In einem Fermenter wurden 10 l sterilisierte Nährlösung vorgelegt und unter sterilen Bedingungen mit 50 ml Sporensuspension von Myrothecium roridum Stamm S 1135 geimpft. Das Wachstum des Pilzes erfolgte bei 27° unter Rührung (450 rpm) und Luftdurchfluss (0,4 l/l Kulturbrühe/Min.) .

2. Aufnahme der Bildungskurve

Alle 6 Std. wurden unter sterilen Bedingungen 100 ml-Proben gezogen, sofort dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die Essigester-Phasen wurden dreimal mit je 100 ml H_2O gewaschen und das LM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Extrakte wurden in Md gelöst und ein äquivalenter Anteil davon zusammen mit je 1γ und 4γ Roridin A und Verrucarin A auf DC-Fertigplatten F_{254}, Merck chromatographiert (Md-Me-(98:2)). Nach Vergleich der UV.-Absorption (254 nm) wurde der Gehalt an Roridin A und Verrucarin A berechnet.

3. Schwach aktiver Vorversuch mit α-Bisabolol-Isomerengemisch als Tracer

48 Std. nach Impfung wurde eine sterilfiltrierte Lösung von 181,4 mg α-Bisabolol-Isomerengemisch (0,817 mMol, MG 222,373; 1,167 µC/mg, 259,4 µC/mMol, Totalaktivität 211,9 µC) (vgl. Kap. B.IV.5.1.) in 20 ml abs. Alk unter sterilen Bedingungen zum Kulturansatz zugegeben. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Antibioticabildung bereits begonnen (20 mg Verrucarin A/l, 90 mg Roridin A/l, pH 5,13).

Eine Probeextraktion 21 Std. nach Tracerzugabe zeigte, dass der Gehalt an Roridin A nicht mehr weiter gestiegen war, während der Gehalt an Verrucarin A 140 mg/l betrug. Auftrennung des Extraktes an einer 150-fachen Kieselgelsäule (Md-Me, steigende Polarität) und mehrmalige Umkristallisation gab 14 mg Verrucarin A mit einer Aktivität von 4,0 dpm/mg, bzw. 3,8 dpm/mg und 9 mg Roridin A mit einer Aktivität von 40,5 dpm/mg bzw. 38,0 dpm/mg.

Einbaurate (bezogen auf 70 % 4'-Methyl-Isomere von α-Bisabolol):

Verrucarin A	abs. 0,02 %	spez. 0,003 %
Roridin A	abs. 0,01 %	spez. 0,005 %

Weiteres Wachstum des Pilzes während 19 Std. führte zu keiner Vermehrung des Metabolitengehaltes. Allem Anschein nach war der Ansatz infiziert. Es wurde deshalb nicht weiter aufgearbeitet.

4. Hauptversuch mit 1,8-[^{14}C]-(+)-(1'R)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 R) als Tracer

50 Std. nach Impfung wurde eine sterilfiltrierte Lösung von 96 mg 46 R (0,43 mMol, MG 222,373; 14,93 µC/mg, 3,321 mC/mMol, Totalaktivität 1,433 mC) (vgl. Kap.B.IV.5.2.) in 20 ml abs. Alk unter sterilen Bedingungen zum Kulturansatz zugegeben.

Eine Probeextraktion 17 Std. nach Tracerzugabe (pH 5,35) zeigte, dass erst 5 mg/l Roridin A und 2,3 mg/l Verrucarin A entstanden waren. 24 Std. nach Tracerzugabe (pH 5,05) wurden bereits 200 mg/l Roridin A und 40 mg/l Verrucarin A gefunden. 89 Std. nach Impfung und 49 Std. nach Tracerzugabe wurde der Ansatz geerntet.

Die Kulturbrühe wurde mit dem Mixer homogenisiert, viermal mit je 10 l Essigester extrahiert und die organischen Phasen dreimal mit je 2 l H_2O gewaschen. Nach Abdestillation des LM wurden 11,2 g Rohextrakt gewonnen, der an einer 90-fachen Kieselgelsäule (Md-Me-(995:5, 99:1, 98:2) gereinigt wurde.

Verrucarin A (1) wurde an einer 30-fachen Kieselgelsäule (Md-Me-(98:2)) nachgereinigt und anschliessend neunmal aus Md-Ae umkristallisiert. Ausbeute 550 mg (1,09 mMol, MG 502,569).

1. Kristallisat: 27 dpm/mg Smp. > 360°
2. Kristallisat: 22 dpm/mg

Totalaktivität: 0,006 µC; 0,0055 µC/mMol.

Roridin A (5): Das Rohkristallisat wurde zuerst an einer 50-fachen Kieselgelsäule (Essigester) und dann an einer 30-fachen Kieselgelsäule (Md-Me-(98:2)) nachgereinigt und anschliessend viermal aus Md-Ae umkristallisiert. Ausbeute 2,875 g (5,4 mMol, MG 532,639).

1. Kristallisat: 6 dpm/mg Smp. 195 - 203°
2. Kristallisat: 4 dpm/mg Smp. 195 - 200°
3. Kristallisat: 8 dpm/mg Smp. 196 - 205°

[7]: Smp. 198 - 204°

Totalaktivität: 0,008 µC; 0,0015 µC/mMol.

5. Hauptversuch mit 1,8-[^{14}C]-(-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol (46 S) als Tracer

Der Ansatz wurde genau gleich durchgeführt. Als Tracer wurde eine sterilfiltrierte Lösung von 109,5 mg 46 S (0,48 mMol, MG 222,373; 14,44 µC/mg, 3,210 mC/mMol; Totalaktivität 1,581 mC) (vgl. Kap. B. IV. 5.3.) in 20 ml abs. Alk verwendet.

17 Std. nach Tracerzugabe (pH 5,55) wurde im Proberohextrakt 0,4 mg/l Roridin A und 0,75 mg/l Verrucarin A gefunden. 24 Std. nach Tracerzugabe (pH 4,85) wurden bereits 160 mg/l Roridin A und 20 mg/l Verrucarin A festgestellt.

Verrucarin A (1): Ausbeute 230 mg (0,46 mMol, MG 502,569)

1. Kristallisat 10,1 dpm/mg Smp. > 360°
2. Kristallisat 8,9 dpm/mg
3. Kristallisat 9,0 dpm/mg

Totalaktivität 0,0009 µC; 0,002 µC/mMol.

NMR.- und IR.-Spektrum stimmen mit demjenigen von Vergleichsmaterial überein.

Roridin A (5): Ausbeute 2,484 g (4,66 mMol, MG 532,639)

1. Kristallisat	26 dpm/mg	Smp. 198 - 206°
2. Kristallisat	25 dpm/mg	Smp. 196 - 204°
3. Kristallisat	25 dpm/mg	Smp. 199 - 205°

[7]:: Smp. 198 - 204°
Totalaktivität: 0,028 µC; 0,006 µC/mMol.

NMR.- und IR.-Spektrum stimmen mit demjenigen von Vergleichsmaterial überein.

Mischfraktionen, die Roridin D (6) und Roridin E (7) enthielten, wurden aus Md-Ae-Pä umkristallsiert. In den stark verunreinigten Mutterlaugen war Roridin E angereichert, während das Kristallisat hauptsächlich Roridin D enthielt.

Roridin D (6): Das Rohkristallisat wurde an einer 50-fachen Kieselgelsäule (Be, Be-Ae-(9:1)) gereinigt und anschliessend sechsmal aus Md-Ae umkristallisiert.

Ausbeute 250 mg (0,47 mMol, MG 530,621)

1. Kristallisat	7,1 dpm/mg	Smp. 227 - 230°
2. Kristallisat	8,8 dpm/mg	Smp. 227 - 231°
3. Kristallisat	12,3 dpm/mg	Smp. 226 - 230°

[8]: Smp. 232 - 235°
Totalaktivität: 0,001 µC; 0,002 µC/mMol.

NMR.- und IR.-Spektrum stimmen mit demjenigen von Vergleichsmaterial überein.

Roridin E (7): Die erwähnten Mutterlaugen wurden an einer 55-fachen Kieselgelsäule (Be-Ae-(9:1, 8:2, 7:3)) chromatographiert und sechsmal aus Ae umkristallisiert. Die Substanz scheint Spuren von Verunreinigungen zu enthalten.

Ausbeute 78,2 mg (0,15 mMol, MG 514,621)

1. Kristallisat 161 dpm/mg Smp. 173 - 176°
2. Kristallisat 153 dpm/mg Smp. 175 - 177°
[7]: Smp. 177 - 178°
Totalaktivität: 0,005 µC; 0,001 µC/mMol.

Das IR.-Spektrum stimmt mit demjenigen von Vergleichsmaterial nahezu überein.

NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei:[16] 0,82 ppm (s, 3H, C-14-CH_3); 1,21 ppm (d, J = 6 Hz, 3H, C-14'-CH_3); 1,73 ppm (breites s, 3H, C-16-CH_3); 2,28 ppm (d, J = 1 Hz, 3H, C-12'-CH_3); ca. 2,52 ppm (m, 2H, C-3-CH_2); 2,82 ppm und 3,14 ppm (AB, J = 4 Hz, 2H, C-13-CH_2); ca. 3,71 ppm (m, 1H, C-13'-CH); 3,94 ppm und 4,34 ppm (AB, J = 13 Hz, 2H, C-15-CH_2); 5,49 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H, C-10-CH); 5,75 ppm (d, J = 11 Hz, 1H, C-10'-CH); 5,90 ppm (überlagert, d, J = 15 - 16 Hz, 1H, C-7'-CH); 5,97 ppm (d, J = 1 Hz, 1H, C-2'-CH); 6,22 ppm (d, J = 8 Hz, d, J = 4 Hz, 1H, C-4-CH); 6,58 ppm (d, J = 11 Hz, d, J = 11 Hz, 1H, C-9'-CH); 7,53 ppm (d, J = 15 Hz, d, J = 11 Hz, 1H, C-8'-CH); zwischen 1,1 ppm und 2,75 ppm nicht zuzuordnende Signale (7H, C-7-CH_2, C-8-CH_2, C-4'-CH_2, OH); zwischen 3,4 ppm und 4,0 ppm nicht zuzuordnende Signale (5H, C-5'-CH_2, C-2-CH, C-11-CH, C-6'-CH).

---

16) Aufgenommen auf einem Varian-HA-100-Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde auf Grund von Doppelresonanzexperimenten vorgenommen.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Die Diastereoisomerenpaare (+)-(1'R)-(6R,S)- bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol wurden in folgender Weise synthetisiert: Die Ringdoppelbindung von (+)- bzw. (-)-Limonen wurde durch Epoxydierung geschützt und anschliessend wurde die Doppelbindung der Seitenkette ozonisiert. Durch Spaltung des Ozonids mit Zn-Eisessig-NaAcetat-NaJ, wobei gleichzeitig Reduktion des Epoxids zur Doppelbindung eintrat, wurden (+)-(1R)- bzw. (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen hergestellt. Umsetzung derselben mit 2-Methyl-5-brommagnesium-2-penten lieferte die oben genannten α-Bisabolol-Diastereoisomerenpaare.

(+)-(1'R)-(6R,S)- bzw. (-)-(1'S)-(6R,S)-α-Bisabolol, das 1- und 8-Stellung mit [^{14}C] markiert war, wurde in analoger Weise aus 1,6-[^{14}C]-5-Brom-2-methyl-2-penten bereitet.

Die Synthese des letzteren verlief über folgende Stufen: [^{14}C]-Bariumcarbonat, [^{14}C]-Methyl-3,5-Dinitrobenzoat, [^{14}C]-Methyljodid, [^{14}C]-Dimethylcyclopropylcarbinol.

Im Laufe dieser Synthese wurden folgende bisher unbekannte Verbindungen hergestellt: 6-Jod-2-methyl-2-hepten, 4'-Isopropenyl-1'-methyl-2'-(2,2,2-trichloräthan-1-ol-)-6'-cyclohexen, 4-Methyl-3-cyclohexen-1-tosylat, 1-Jod-4-methyl-3-cyclohexen, cis- bzw. trans-(+)-(4R)-1,2-Epoxy-1-methyl-4-acetyl-cyclohexan, (+)-(1R)- bzw. (-)-(1S)-4-Methyl-1-acetyl-3-cyclohexen, 1-Methyl-4-(2-äthanol-)-1-cyclohexen.

Zur Abklärung der Biosynthese des Verrucarols wurden Kulturen von Myrothecium roridum mit den beiden [^{14}C]-markierten α-Bisabolol-Diastereoisomerenpaaren versetzt. In den isolierten Verrucarinen und Roridinen konnte kein Einbau festgestellt werden. α-Bisabolol kann daher mit grosser Wahrscheinlichkeit als Precursor von Verrucarol ausgeschlossen werden.

Herrn W. Zürcher und Herrn PD. Dr. P. Schiess möchte ich für viele wertvolle Hinweise und Ratschläge herzlich danken.

D. LITERATURVERZEICHNIS

[1] a) E. Härri, W. Loeffler, H.P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm & D. Wiesinger, Helv. 45, 839 (1962);

b) B. Böhner, E. Fetz, E. Härri, H.P. Sigg, Ch. Stoll & Ch. Tamm, Helv. 48, 1079 (1965).

[2] W. Zürcher & Ch. Tamm, Helv. 49, 2594 (1966).

[3] M. E. Rüsch & H. Stähelin, Arzneimittelforschung 15, 893 (1965).

[4] J. Gutzwiller & Ch. Tamm, Helv. 48, 157 (1965).

[5] J. Gutzwiller & Ch. Tamm, Helv. 48, 177 (1965).

[6] E. Fetz, B. Böhner & Ch. Tamm, Helv. 48, 1669 (1965).

[7] B. Böhner & Ch. Tamm, Helv. 49, 2527 (1966).

[8] B. Böhner & Ch. Tamm, Helv. 49, 2547 (1966).

[9] W. Zürcher & Ch. Tamm, unpublizierte Versuche.

[10] P. Traxler & Ch. Tamm, Dissertation, Basel, 1970

[11] J. Gutzwiller, R, Mauli, H.P. Sigg & Ch. Tamm, Helv. 47, 2234 (1964).

[12] a) E. Flury, R. Mauli & H.P. Sigg, Chem. Commun. 1965, 26;

b) H.P. Sigg, R. Mauli, E. Flury & D. Hauser, Helv. 48 962 (1965);

c) A. W. Dawkins, J. F. Grove & B. K. Tidd, Chem. Commun. 1965, 27;

d) A. W. Dawkins, J. chem. Soc. [C], 1966, 116.

[13] a) S. G. Yates, H. L. Tookey, J. J. Ellis & H. J. Burkhardt, Phytochemistry 7, 139 (1968);

b) J. R. Bamburg, N. V. Riggs & F. M. Strong, Tetrahedron 24, 3329 (1968).

[14] a) G. G. Freeman, J. E.Gill & W. S. Waring, J. chem. Soc. 1959, 1105;

[14] b) J. Fishman, E. R. H. Jones, G. Lowe & M. C. Whiting, J. chem. Soc. 1960 3948.

[15] a) B. K. Tidd, J. chem. Soc. [C], 1967, 218;

b) T. Tatsuno, Y. Fujimoto & Y. Morita, Tetrahedron Letters, 1969, 2823.

[16] J. Gyimesi & A. Melera, Tetrahedron Letters 1967, 1665.

[17] W. O.Godtfredsen, J. F. Grove & Ch. Tamm, Helv. 50, 1666 (1967).

[18] J. Fishman, E. R. H. Jones, G. Lowe & M. C. Whiting, Proc. chem. Soc., 1959, 127.

[19] E. R. H. Jones & G. Lowe, J. chem. Soc. 1960, 3959.

[20] M. Kočor & A. Siewinski, Bull. Acad. polon. Sci., Ser. Sci. chim. 14, 341 (1966).

[21] a) L. Ruzicka, Pure appl. Chem. 6, 493 (1963);

b) W. O. Godtfredsen & S. Vangedal, Acta chem. scand. 19, 1088 (1965).

[22] a) G. Popjak & J. W. Cornforth, Biochem. J. 101, 553 (1966);

b) J. W. Cornforth, Chemistry in Britain 4, 102 (1968);

c) J. W. Cornforth, Angew. Chem. 80, 977 (1968);

d) G. Popjak, Biochem. J. 96, 1 P (1965).

[23] a) J. R.Hanson & B. Achilladelis, Chemistry & Ind. 1967, 1643.

b) B. Achilladelis & J. R.Hanson, Phytochemistry 7, 589 (1968).

[24] J. A. Mills, J. chem. Soc. 1952, 4976.

[25] P. S. Kalsi, K. K. Chakravarti & S. C. Bhattacharyya, Tetrahedron 18, 1165 (1962).

[26] Y. Ohta & Y. Hirose, Tetrahedron Letters 1968, 1251.

[27] D. Arigoni & O. Jeger, Helv. 37, 881 (1954).

[28] R.D. Batt & S. N. Slater, J. chem. Soc. 1949, 838.

[29] V. K. Honwad & A. S. Rao, Tetrahedron, 21, 2593 (1965).

[30] F. Šorm, M. Zaoral & V. Herout, Coll. czech. chem. Commun. 18, 116 (1953); Chem. Listy 46, 154 (1952).

[31] J. P. Minyard, A. C. Thompson & P. A. Hedin, J. org. Chemistry 33, 909 (1968).

[32] R. Ruegg, A. Pfiffner & M. Montavon, Recherches (Paris) 15, 3 (1966); Chem. Abstr. 65, 10626 d (1966).

[33] a) A.S. Rao, Indian J. Chem. 3, 47 (1965);
b) V. K. Honwad & A. S. Rao, Tetrahedron 20, 2921 (1964).

[34] S. Nagahama, Bull. chem. Soc. Japan 37, 1029 (1964); Chem. Abstr. 61, 8349 b (1964).

[35] a) T. Sakai, K. Nishimura & Y. Hirose, Bull. chem. Soc. Japan 38, 381 (1965);
b) G. Büchi & H. Wüest, J. org. Chemistry 34, 1122 (1969).

[36] S. Ito, M. Kodama, H. Nishiya & S. Narita, Tetrahedron Letters 1969, 3185.

[37] F. Walls, M. Salmon, J. Padilla, P. Joseph-Natan & J. Romo, Bol. Inst. Quim. Univ. Nacl. Anton. Mex. 17, 3 (1965); Chem. Abstr. 63, 18179 c (1965).

[38] V. Sampath, G. K. Trivedi, S. K. Paknikar & S. C. Bhattacharyya, Indian J. Chem. 7, 100 (1969); Chem. Abstr. 70, 106689 (1969).

[39] H. Irie, H. Kimura, N. Otani, K. Ueda & S. Uyeo, Chem. Commun. 1967, 678.

[40] L. Novotny, Z. Samek & F. Šorm, Tetrahedron Letters 1966, 3541.

[41] A. J. Allison, D. N. Butcher, J. D.Connolly & K. H. Overton, Chem. Commun. 1968, 1493.

[42] J. Pliva, V.Herout & F. Šorm, Coll. czech. chem. Commun. 16, 158 (1951).

[43] J. Hochmannova, L. Novotny & V. Herout, Coll. czech. chem. Commun. 27, 1870 (1962); ibid. 27, 2711 (1962).

[44] I. T. Harrison & T. Nakano, Anais Assoc. Brasil. Quim. 21, 23 (1965); Chem. Abstr. 63, 4570 c (1965).

[45] J. P. Minyard, J. H. Tumlinson, A. C. Thompson & P. A. Hedin, J. Agr. Food Chem. 14, 332 (1966).

[46] L. Ruzicka & E. Capato, Helv. 8, 259 (1925).

[47] M. Julia, S. Julia & R. Guérgan, Bull. Soc. chim. France, 1960, 1072.

[48] E. J. Corey, R. Hartmann & P. A. Vatakencherry, J. Amer. chem.Soc. 84, 2611 (1962).

[49] H. Suhr, "Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie", Springer-Verlag, Berlin 1965, p. 147.

[50] T. A. Favorskaya & S. A. Fridman, J. allg. Chem. (SSSR) 15, 421 (1945); Chem. Abstr. 40, 4655^{8} (1946).

[51] D. Barnard, L. Bateman, A. J. Harding, H. P. Koch, N. Sheppard & G.B.B.M. Sutherland, J. chem. Soc. 1950, 915.

[52] M. A. Miropolskaya, N. I. Fedotova, A. Ya. Veinberg, M. Z. Yanotovskii & G.I. Samokhvalov, J. allg. Chem. (SSSR), 32, 2214 (1962).

[53] A. S.Rao, Indian J. Chem. 3, 419 (1965); Chem. Abstr. 64, 3609 h (1966).

[54] a) G. B. Deacon, R. A. Jones & P. E. Rogasch, Austral. J. Chem. 16, 360 (1963);
b) J. B. Hendrickson, M. L. Maddox, J. J. Sims & H. D. Kaesz, Tetrahedron 20, 449 (1964).

[55] J. D. Surmatis & A. Ofner, J. org. Chemistry 28, 2735 (1963).

[56] a) A. Maercker, "Organic Reactions" 14, 270 (1965);
b) U. Schöllkopf, "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", Band III, 72 (1961);
c) J. J. Bestmann, ibid., Band V, 1 (1967).

[57] E. A.Braude, A. A. Webb & M. U. S. Sultanbawa, J. chem. Soc. 1958, 3328.

[58] L. Ruzicka & M. Luguori, Helv. 15, 3 (1932).

[59] K. Alder & W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 564, 109 (1949).

[60] Yu. A. Titov & A. I. Kuznetsova, Izvest. Akad. Nauk (SSSR), Otdel. Khim. Nauk 7, 1297 (1960).

[61] A. Manjarrez, T. Rios & A. Guzman, Tetrahedron 20, 333 (1964).

[62] E. F. Lutz & G. M. Bailey, J. Amer. chem. Soc., 86, 3899 (1964).

[63] Yu. A. Arbuzov & B. L. Dyatkin, Dokl. Akad. Nauk (SSSR), 111, 1249 (1956); Chem. Abstr. 51, 9504 b (1957).

[64] J. Sauer, Angew. Chem. 79, 76 (1967).

[65] J. Cologne & A. Perrot, Bull. Soc. chim. France 1957, 204; ibid. 658.

[66] O. P. Vig. K. L. Matta, G. Singh & I. Raj, J. Indian chem. Soc. 43, 27 (1966).

[67] C. D. Gutsche, J. R. Maycock & C.T. Chang, Tetrahedron 24, 859 (1968).

[68] a) H. B. Henbest & R. S. McElhinney, J. chem. Soc. 1959, 1834;

b) J. M. Teulon & R. Wylde, C. rend., Ser. C, 262, 1021 (1966).

[69] a) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B.C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946,39;

b) C. Djerassi, R. Engle & A. Bowers, J. org. Chem. 21, 1547 (1956).

[70] C. F. Koelsch, "Organic Synthesis", III. 791.

[71] Beilstein' s Handbuch der organischen Chemie E III, Bd. 5, 1.Teil, p. 346.

[72] O. P. Evans & J. J. Gordon, J. chem. Soc. 1938, 1434.

[73] I. K. Sarycheva, E. M. Shustorovich, G. A. Vorob'eva & N. A. Preobrazhenskii, J. allg. Chem. (SSSR) 29, 1189 (1959).

[74] a) W. F. Newhall, J. org. Chem. 29, 185 (1964);

b) E. E. Roayls & J. C. Leffingwell, J. org. Chem. 31, 1937 (1966).

[75] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth & K. K. Mathew, J. chem. Soc. 1959, 112.

[76] W. D. Emmons & M. F. Hawthorne, J. Amer. chem. Soc. 78, 5593 (1956).

[77] a) K. Tori, K. Kitahonoki, Y. Takano, H. Tanida & T. Tsuji, Tetrahedron Letters 1964, 559;
b) N. S.Bhacca & D. H. Williams, "Application of NMR-Spectrosopy in Org.Chem.", Holden-Day Inc., San Francisco, 1964.

[78] a) F. Šorm. M. Vrany & V. Herout, Chem. Listy 46, 364 (1952); Chem. Abstr. 47, 8704 a (1953);
b) F. Šorm, M. Zaoral & V. Herout, Coll. czech. chem. Commun. 16, 626 (1951);
c) K. G. O'Brien, A. R. Penfold & R. L. Werner, Austral. J.Chem. 6, 166 (1953).

[79] Y. R. Naves & P. Ardizio, Bull. Soc. chim. France, 1954, 334.

[80] G. Popjak, J. W.Cornforth, R. H. Cornforth, R. Ryhage & DeWitt S. Goodman, J. biol. Chemistry 237, 56 (1962).

[81] F. Cramer, W. Rittersdorf & W. Böhm, Liebigs Ann. Chem. 654, 180 (1962).

[82] M. Bubner & L. Schmidt, "Die Synthese Kohlenstoff-14-markierter organischer Verbindungen", G. Thieme-Verlag, Leipzig 1966, p. 102.

[83] T. Reichstein & C.W. Shoppee, Discuss.Farad. Soc., 7, 305 (1949).

[84] a) E. Stahl, "Dünnschichtchromatographie", Verlag Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
b) K. Randerath, "Dünnschichtchromatographie", Verlag Chemie, Weinheim, Bergstr., 1962.

[85] Vgl. Anfärbereagenzien für Dünnschichtchromatographie und Papierchromatographie, Edit.: E. Merck A.G , Darmstadt.

[86] R. van Volkenburgh, K. W. Greenlee, J. M. Derfer & C. E. Boord, J. Amer. chem. Soc. 71 , 172 (1949).

[87] G. A.Ropp & E. C. Coyner, J. Amer. chem. Soc. 71, 1832 (1949).

[88] E. Hauser, H. Linde & K. Meyer, Helv. 49, 1212 (1966).

E. CURRICULUM VITAE

Am 23. August 1937 wurde ich, Waltraut Maria Juliane Knöll, in Wien/Oesterreich, als Tochter des Jakob Knöll, Kaufmann, und seiner Frau Emma, geb. Wenzl, geboren. Von 1944 bis 1949 besuchte ich in verschiedenen Orten Oesterreichs die Volksschule. 1949 bis 1952 das Mädchenrealgymnasium Wien 6., und anschliessend die Handelsakademie Wien 1., wo ich im Sommer 1956 die Reifeprüfung bestand.

In den darauffolgenden sechs Jahren arbeitete ich als kaufmännische Angestellte in der Zentralsparkasse der Gemeinde Wien. Im Sommer 1962 legte ich zwecks Ergänzung meines Reifezeugnisses auf den Status eines Realgymnasiums Zusatzprüfungen in Mathematik, Biologie, Philosophie und Latein ab.

Im Wintersemester 1962/63 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mit dem Studium der Chemie. Im Herbst 1964 legte ich das erste Vordiplomexamen (Mathematik, anorganische Chemie und organische Chemie) ab. Die zweite Vordiplomprüfung (Physik und Mineralogie) bestand ich im Herbst 1965. Das Diplom für Chemie wurde mir im Mai 1966 erteilt. Mitte Mai 1966 begann ich die vorliegende Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Ch. Tamm.

Der Universität Basel und der Studentenschaft der Universität Basel danke ich für die Gewährung von Stipendien.

In meiner Studienzeit habe ich während 33 Wochen aushilfsweise in den Laboratorien der Firma CIBA A.G., Basel, gearbeitet, sowie während 2 Jahren als NMR.-Spektroskopikerin (aushilfsweise) im Spektrallabor des Chemischen Instituts der Universität Basel.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten:

P. Bearth, K. Bernhard, M. Brenner, P. Buchner, H. Erlenmeyer+, S.Fallab, J. Gantner, C.A. Grob, P. Hemmerich, P. Huber, A. Marxer, C. Pascual, B. Prijs, H. Reinhardt, P. Schiess, H. Seiler, M. Staehelin, Ch. Tamm, M. Thürkauf, E. Wenk, R. Wizinger, R. F. Zürcher.